

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann

**Kreislaufdepression im Rahmen der Intubation bei septischen Patienten:
Vergleich Etomidat/Fentanyl vs. Ketamin/Midazolam mittels USCOM®**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nina Strecker
aus
Schwäbisch Hall

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. J. Stemmler

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ines Kaufmann
Priv. Doz. Dr. Christian P. Schneider

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR,
FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2014

Für meine lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	7
1.1. Fragestellung	7
1.2. Geschichte der Sepsis	8
1.2.1. Definition der Sepsis	9
1.3. Pathophysiologie	12
2. Patienten und Methoden	13
2.1. Etomidat	13
2.1.1. Allgemeines	13
2.1.2. Anwendung	14
2.1.3. Dosierung	14
2.1.4. Pharmakokinetik und Metabolismus	14
2.1.5. Metabolismus	14
2.1.6. Nebenwirkungen	15
2.2. Ketamin	16
2.2.1. Allgemeines	16
2.2.2. Anwendung	17
2.2.3. Dosierung	18
2.2.4. Pharmakokinetik und Metabolismus	18
2.2.5. Metabolismus	19
2.2.6. Nebenwirkung	19
2.3. Midazolam	20
2.3.1. Allgemeines	20
2.3.2. Anwendung	21
2.3.3. Dosierung	21

2.3.4. Pharmakokinetik und Metabolismus	21
2.3.5. Nebenwirkungen	22
2.4. Rocuronium.....	22
2.4.1. Allgemeines	22
2.4.2. Anwendung	23
2.4.3. Dosierung	23
2.4.4. Pharmakokinetik und Metabolismus	24
2.4.5. Nebenwirkungen.....	24
2.5. USCOM®	24
2.6. Definition des SAPS	28
2.7. Studiendesign	29
2.8. Studienziele	29
2.9. Patientenauswahl.....	30
3. Ergebnisse	30
3.1. Beschreibung der Stichprobe	30
3.2. Patientencharakterisierung	32
3.3. Vergleich des MAP in beiden Gruppen vor und nach Intubation.....	35
3.4. Noradrenalinbedarf vor und nach Intubation	36
3.5. Das Verhalten der Herzfrequenz vor und nach Intubation	37
3.6. Vergleich des Cardiac Index = CI (bzw. Herzindex) vor und nach Intubation.....	38
3.7. Schlagvolumenindex = SVI vor und nach Intubation	39
3.8. Komplikationen.....	40
4. Diskussion	41
4.1. Sepsis	42
4.2. Antiinflammatorische Wirkung	43
4.3. Hämodynamik: Wirkung auf den mittleren arteriellen Druck (MAP), Herzfrequenz (HF) und SVI (Schlagvolumenindex)	46

4.4. Herzindex = CI.....	51
4.5. Katecholamine	53
4.6. Limitationen	56
4.7. Zusammenfassung, Ausblick	59
5. Schlussfolgerung	60
6. Literaturverzeichnis	62
7. Anhang	73
7.1. Abkürzungsverzeichnis	73
7.2. Parameter für die Berechnung der SAPS II	75
7.3. Formulare	76
7.4. Studienprotokoll.....	78
8. Danksagung.....	80

1. Einleitung

In Deutschland erkranken jedes Jahr zwischen 44000 und 95000 Menschen an einer Sepsis.¹ 25% der Patienten auf einer Intensivstation leiden an einem septischen Krankheitsbild.² Von 1997 bis 2000 wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie festgestellt, dass 19-42% der Gesamtkosten auf Intensivstationen durch die Therapie einer Sepsis verursacht werden.¹ Durch die heutzutage bestehenden Therapiemöglichkeiten konnte zwar eine Verbesserung der Behandlung erreicht werden, dies resultiert jedoch nicht in einer ausreichenden Senkung der Mortalität.³ Vor allem bei septischen Patienten können während der Narkoseeinleitung zahlreiche Nebenwirkungen beobachtet werden, wie z.B. Kreislaufdepression oder respiratorische Insuffizienz.

1.1. Fragestellung

Septische und kritisch kranke Patienten benötigen häufig eine invasive Beatmung und somit eine schnelle notfallmäßige Intubation. Durch ihre meist kritische Hämodynamik ist die Notfallintubation (RSI) mit einem hohen Risiko behaftet. Derzeit ist Etomidat Narkotikum der Wahl bei einer RSI, jedoch zeichnet sich Ketamin gerade bei septischen Patienten durch eine geringe kreislaufdepressive Wirkung aus.

Die vorliegende Dissertation untersuchte daher die Auswirkung von Ketamin/Midazolam im Vergleich zu Etomidat/Fentanyl auf die Kreislagsituation während der Intubation bei septischen Patienten. Diese Eingriffe wurden mittels USCOM®, einem ultraschall-basierenden Verfahren, evaluiert.

Insgesamt wurden 40 septische Patienten, mit zum größten Teil respiratorischer Insuffizienz, aber auch Kreislaufversagen, in die Studie eingeschlossen. Da bei jedem Patient ein arterieller Zugang gelegt wurde, konnten die Kreislaufparameter kontinuierlich am Monitor überwacht und dokumentiert werden.

1.2. Geschichte der Sepsis

Das Wort *Sepsis* leitet sich von dem griechischen Wort *σηνω* („faul machen“) ab. Hippokrates verwendete es bereits anno 460-370 vor Christus. Ibn Sina (979-1037) entdeckte, dass eine Septikämie mit Fieber in Verbindung steht. Lange Zeit wurde der Begriff *Sepsis* mit Fäulnis gleichgesetzt und bekam erst im 19. Jahrhundert seine heute gebräuchliche Definition.

Herrmann Boerhave (1668-1738) behauptete, dass eine Sepsis durch verunreinigte Luft bzw. durch in der Luft befindliche Substanzen entstehen würde. Der Chemiker Justus von Liebig forschte Anfang des 19. Jahrhunderts an dieser Theorie weiter. Er bemerkte, dass bei Wunden, die Kontakt mit Sauerstoff hatten, oft eine inflammatorische Reaktion und in der Folge ein septisches Bild auftrat. Der Gynäkologe Ignaz Semmelweis (1818-1865) registrierte eine hohe Mortalität bei seinen Wöchnerinnen durch das Kindbettfieber. Zur damaligen Zeit war es Standard, dass Medizinstudenten nach dem Pathologieunterricht Frauen untersuchten. Händedesinfektion, Händewaschen oder das Tragen von Handschuhen waren damals nicht von Bedeutung. Ignaz Semmelweis kam der Verdacht, dass Teile der Leichen in das Blutssystem der Wöchnerinnen gelangt sein mussten, und diese für das Kindbettfieber verantwortlich waren. Kurze Zeit später führte er die Händewaschung mit einer Chlorkalklösung ein und schaffte es so, die Letalität bei seinen Patientinnen zu senken.⁴ Der Chemiker Louis Pasteur (1822-1895) forschte im Bereich der Verwesung und Fäulnis und stellte fest, dass diese Vorgänge mit der Anwesenheit kleinster, einzelliger Lebewesen zusammenhingen. Er nannte sie Bakterien bzw. Mikroben. Gleichzeitig entdeckte er, dass Bakterien durch Pasteurisierung abgetötet werden konnten. Joseph Lister (Chirurg; 1827-1912) verfeinerte die Entdeckungen von Semmelweiß und Pasteur, indem er die Auswirkungen von Haut- und Gerätedesinfektion mit Karbolsäure an Tieren und danach am Menschen testete. Er erzielte dadurch eine Reduktion der Sterblichkeit bei Patienten nach Amputation. Im Jahre 1887 entstand durch die Weiterentwicklung von Robert Koch (1843-1910), auf Listers Erfahrungen beruhend, die Dampfsterilisation. Durch den Internisten H. Lennhartz verlor die Sepsis ihre Definition als Fäulnis. Er erklärte, dass die Sepsis aufgrund einer bakteriellen Erkrankung entstehe. 1914 definierte sein Schüler Hugo Schottmüller (1867-1936) die Sepsis neu: Zitat: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den

Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive oder objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“⁵

Trotz der antiseptischen Vorgehensweisen erkrankten immer noch Patienten an einer Sepsis. Man bemerkte zu dieser Zeit, dass das septische Krankheitsbild häufig mit einem Blutdruckabfall einherging. Dies wurde als septischer Schock bezeichnet. Nach dem Zweiten Weltkrieg begann die Ära der Antibiotika und ermöglichte eine Senkung der Mortalität septischer Patienten. Von Ashbaugh beschrieb 1967 das Auftreten von Atemnot, Verlust der Lungencompliance und Flüssigkeitseinlagerungen bei Intensivpatienten. Dies wurde als „Adult Respiratory Distress“ Syndrome (ARDS) bezeichnet.⁶ Es war eine tödliche Komplikation, die gehäuft mit einer Sepsis einherging. Man stellte fest, dass ARDS die Folge einer Entzündungsreaktion war und somit vom Körper selbst hervorgerufen wurde. Diese Reaktion betraf nicht nur die Lunge, sondern den gesamten Körper. Somit wurde bewiesen, dass nicht nur ein Infektionsherd für die Sepsis verantwortlich ist, sondern auch der körpereigenen Immunreaktion auf die Infektion eine entscheidende Rolle zukam. 1989 legte Roger C. Bone die auch heute noch gültige Definition der Sepsis fest: „Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion.“⁷

1.2.1. Definition der Sepsis

Die Schwierigkeit bestand sehr lange darin, eine international anerkannte Definition der Sepsis zu finden. Viele Jahrzehnte postulierte man die Definition von W. Schottmüller (1914), die einen intrakorporal gebildeten Sepsisherd und eine daraus in den Blutkreislauf resultierender Streuung beschreibt. (s.a. Geschichte der Sepsis)⁵

Im Jahre 1992 brachte die *Consensus Conference des American College of Chest Physicians* und der *Society of Critical Care Medicine (ACCP SCCM)* folgende neue Definition der Sepsis hervor: Weisen Patienten mit Infektionen mindestens 2 der 4 Pathologien des so genannten systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS, s.S.10) auf, besteht eine Sepsis.⁷

Die Sepsis ist somit nicht durch einen einzigen bestimmten Parameter zu diagnostizieren, sondern muss immer als eine Kombination aus Vitalwerten, Organfunktionen, Laborparametern (u.a. Blutbild, BGA, Lactat, Blutkulturen, Gerinnung, Procalcitonin und Routinechemie) und Hämodynamik betrachtet werden.⁸⁻¹²

Bei circa 30% der Fälle können durch mikrobiologische Methoden keine Infektionskeime nachgewiesen werden, obwohl die Patienten typische Symptome einer Infektion aufweisen.^{13,}

14

Eine SIRS liegt dann vor, wenn mindestens 2 Kriterien erfüllt sind:

- Tachykardie ($\geq 90/\text{Minute}$)
- Hyperthermie ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder Linksverschiebung mit $> 10\%$ unreifer neutrophiler Granulozyten im Differentialblutbild
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{Minute}$) oder Hyperventilation ($\text{paCO}_2 \leq 32 \text{ mmHg}$)⁷

Somit besteht die Sepsis aus mindestens 2 Kriterien des systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) und den objektiven klinischen Kriterien bzw. dem nachgewiesenen mikrobiologischen Befund einer Infektion.

Klinische Kriterien einer Infektion sind unter anderem:

- lokale Infektionen mit Rötung (rubor), Überwärmung (calor), Schwellung (tumor), Schmerz (dolor) und Fieber
- Infiltrate (z.B. Pneumonie) nachgewiesen im Röntgen-Thorax, akutes Abdomen, Urosepsis oder Endokarditis
- Nachweis von Mikroorganismen in normalerweise sterilem Gewebe bzw. Körperflüssigkeiten^{7, 15}

Eine schwere Sepsis wird vermutet, wenn mindestens eine infektionsbezogene Organfunktionsstörung vorliegt. Eine solche liegt vor, bei:

- Arterielle Hypoxämie: $\text{paO}_2 \leq 75 \text{ mmHg}$ unter Raumluft oder ein $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\text{FiO}_2 < 280$ ohne Pneumonie oder < 200 mit Pneumonie unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder eine Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung muss ausgeschlossen sein.

- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5$ ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins um das Doppelte des üblichen Referenzbereiches
- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium, Bewusstseinstörung
- Arterielle Hypotension: Systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 70 mmHg für mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr; andere Schockursachen ausgeschlossen
- Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$ -fache oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
- Ileus, fehlende Darmgeräusche
- Hyperbilirubinämie^{7, 15}

Tritt bei der Sepsis ein Kreislaufversagen trotz entsprechender Gegenmaßnahmen, wie z.B. Volumensubstitution auf, so spricht man von einem septischen Schock. Die Kriterien des septischen Schocks sind erfüllt, wenn der systolische Blutdruck ≤ 90 mmHg oder der arterielle Mitteldruck ≤ 65 mmHg sinkt, bzw. wenn Vasopressoren, wie z.B. Vasopressin, trotz Volumensubstitution gegeben werden müssen, um den systolischen Blutdruck bei mindestens 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten.¹⁶⁻¹⁸ Die Hypotonie ist nicht auf einen Volumenmangel oder unzureichende Volumengabe zurückzuführen. Genauso wenig sind andere Ursachen oder Schockformen dafür verantwortlich.¹⁹

Klinisch wird die Sepsis als eine systemische Reaktion des Organismus (SIRS, s.o.) auf eine Infektion definiert.⁷

1.3. Pathophysiologie

Der Arzt und Immunologe Paul Ehrlich warnte schon 1905 vor der Sepsis und deren Folgen. Er nannte die Sepsis auch „Horror autotoxicus“.

Ein Problem der Sepsis ist, dass es zu gegensätzlichen Reaktion kommt. Zum einen reagiert der Körper mit einer inflammatorischen Reaktion, indem es zu einer Aktivierung immunkompetenter Zellen kommt und Interleukin-1 und Tumor-Nekrose-Faktor- α ausgeschüttet werden, die weitere Abwehrkaskaden in Gang setzen. Zum anderen bewirkt die Sepsis eine antiinflammatorische Reaktion (Bildung löslicher Tumor-Nekrose-Faktor- α -Rezeptoren, Interleukin-4-, Interleukin-10- und Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten), die zur Apoptose von Immunzellen führt.²⁰⁻²² Der genaue Grund dafür ist noch ungeklärt. Letztlich resultieren hieraus eine Vielzahl von Störungen, z.B. bei der Blutgerinnung, der Hormonsekretion der Nebennierenrinde, so dass es zur Minderversorgung von Organen, Blutdruckabfall, u.v.m. kommt.

Aufgrund der Entzündung werden die Gefäßendothelzellen aktiviert. Diese exprimieren Adhäsionsmoleküle und begünstigen so eine Anheftung an die Intimawand für die Leukozyten.²³ Nachdem die Leukozyten Kontakt zu der Oberfläche der Endothelzellen hatten, werden sie aktiviert. Hierdurch findet eine Aktivierung und Freisetzung zytotoxischer Substanzen („oxidative burst“) statt. Es werden nicht nur die Erreger (Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze) bekämpft, sondern auch die Endothelzellen selbst geschädigt. Dies führt zur Bildung von Kapillarlecks und zum Austritt von Flüssigkeit in das Interstitium, bis hin zu massiven intravasalen Volumenmangel und Flüssigkeitsverschiebungen.²⁰⁻²² Dadurch ist das intravasale Volumen im Kreislauf reduziert und es kommt zu einer Minderperfusion mit konsekutivem O₂-Mangel. Ebenso wird durch die endotheliale NO-Synthetase Stickoxid (NO) ausgeschüttet. NO relaxiert mittels der cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) die glatte Gefäßmuskulatur und bewirkt somit eine Vasodilatation.²⁴ Dies führt u.a. zu dem für den septischen Schock so typischen arteriellen Hypotonus und zur Senkung der Nachlast.

2. Patienten und Methoden

2.1. Etomidat

2.1.1. Allgemeines

Etomidat ist ein kurzwirksames, intravenös verabreichbares Hypnotikum ohne analgetische Wirkung,²⁵ welches insbesondere zur Narkoseeinleitung, aber auch für kurze diagnostische oder ambulante Eingriffe angewandt wird.²⁶ Aufgrund der fehlenden analgetischen Wirkung sollte 1-2 Minuten vor Applikation ein Opioid (z.B. 20–40 µg Fentanyl i.v.) verabreicht werden.

Etomidat gehört zu der Gruppe der Imidazolderivate, welches ein (R)-(+)-Enantiomer mit anästhetischer Wirkung und ein (S)-(-)-Enantiomer besitzt, das keine sedierende Wirkung aufweist. Die Summenformel lautet $C_{14}H_{16}N_2O_2$ und das Molekulargewicht beträgt 244,29 g/mol.²⁷

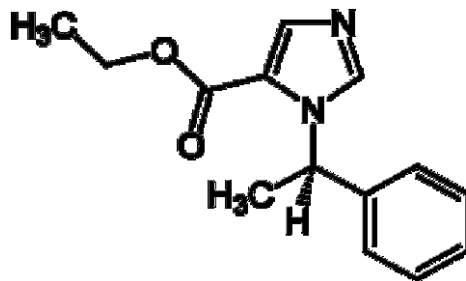


Abbildung 1: chemische Strukturformel Etomidat

Etomidat wird, durch die nur geringen kardiodepressiven Eigenschaften, bevorzugt bei Patienten mit kardialen Erkrankungen verabreicht. Aufgrund der Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes kann es kurzzeitig bei der Narkoseeinleitung zu einem geringen Blutdruckabfall kommen.²⁸⁻³⁰

2.1.2. Anwendung

Bei Patienten im hypovolämischen Schock sollte Etomidat vorsichtig und nur in geringen Dosen verabreicht werden, da das zentrale Nervensystem deutlich sensibler auf das Medikament reagiert.³¹ Wegen der kreislaufstabilisierenden Wirkung und der geringen respiratorischen Insuffizienz wird Etomidat bevorzugt bei RSI angewandt.³²

Bei Patienten im septischem Schock wird die Anwendung von Etomidat allerdings nach wie vor kontrovers diskutiert.³³

2.1.3. Dosierung

Es wird eine Einzeldosis von 0,15-0,2 mg/kg i.v. empfohlen. Die Dosierung muss an die individuelle Wirkungsweise und das Alter des Patienten angepasst werden.³⁴

2.1.4. Pharmakokinetik und Metabolismus

Da Etomidat keine analgetische Wirkung besitzt, kann es nicht als Mono-Anästhetikum benutzt werden. Der Wirkstoff hat eine hohe therapeutische Breite und zeigt einen raschen hypnotischen Effekt. Der Wirkungseintritt erfolgt bereits innerhalb von 10-30 Sekunden und die Wirkung dauert etwa 4-8 Minuten an.²⁸⁻³⁰ Durch eine erneute Applikation, kann die Narkosedauer jederzeit verlängert werden. Eine Gesamtmenge von 60 mg sollte im Regelfall nicht überschritten werden, da dies zu Apnoe oder einer vorübergehenden Nebenniereninsuffizienz führen kann.³⁵

2.1.5. Metabolismus

Der Abbau erfolgt vor allem in der Leber.³⁶ Nach der Gabe trennt sich das fettlösliche Etomidat sehr schnell von seinen Ölpartikeln. Die Biotransformation beginnt mit der Hydrolyse des Ethylesters und in geringem Anteil mit der N-Dealkylierung. Nur 2% werden nicht verstoffwechselt und unverändert renal eliminiert. Etwa 24 Stunden später sind ca. 75% der verabreichten Dosis als Metaboliten über den Harn ausgeschieden. In den ersten 4 Stunden

nach Verabreichung sind bereits 50% der Dosis im Harn nachweisbar. Hauptmetabolit im Harn ist das Hydrolyseprodukt, die R-(+)-1-(α -methylbenzyl)-5-Imidazolcarbonsäure, die auch glukuronidiert vorliegen kann. Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt bei 3-5 Stunden, die Plasmaclearance bei 1,3-1,8 l/min.³⁷

2.1.6. Nebenwirkungen

Etomidat führt bei Narkoseeinleitung zu einer Unterdrückung der Nebenniere für ca. 6-8 Stunden. Bereits nach einmaliger Gabe von Etomidat kommt es zu einer reversiblen Hemmung der 11- β -Hydroxylase, die für die Synthese der Nebennierenrindenhormone zuständig ist.^{35, 38, 39} Dies hat zur Folge, dass die Plasmaspiegel von Aldosteron und Cortisol um etwa 40-50% sinken.²⁵ In der Regel werden die Ausgangswerte innerhalb von 24 Stunden wieder erreicht. Es sollte aber bei Patienten mit adrenaler Insuffizienz bzw. adrenocorticaler Dysfunktion darauf geachtet werden, dass diese Patienten zusätzlich eine einmalige Therapie mit Steroid-Präparaten erhalten. Daher sollte eine längere Gabe von Etomidat z.B. als Infusion oder eine wiederholte Gabe vermieden werden, um die Suppression der Cortisol- und Aldosteronsynthese möglichst kurz zu halten. Infolge des peripheren Angriffspunktes von Etomidat ist eine Stimulation der Nebenniere mit ACTH nicht möglich. Bei Patienten, die hohe Dosen an Steroiden einnehmen, hat Etomidat eine kaum sedierende Wirkung. Dies liegt an der antagonisierenden Wirkung der Steroide auf den GABA-(Gamma-Aminobuttersäure) Rezeptor.⁴⁰

Aufgrund seiner antikonvulsiven Wirkung schützt Etomidat das Hirngewebe vor hypoxischen Zellschäden und senkt somit das Risiko für zerebrale Ischämien.²⁸⁻³⁰ Es wirkt zerebral vasokonstriktiv und senkt dadurch die Durchblutung und den Sauerstoffverbrauch im Gehirn. Etomidat aktiviert den GABA-Rezeptor an seiner β -Untereinheit, steigert dadurch indirekt die Chloridströme und inhibiert so als wichtigster Neurotransmitter das ZNS.²⁵ Weitere häufig auftretende Nebenwirkungen sind Dyskinesien oder Myoklonien.⁴¹ Die neuronalen Kaliumströme werden inhibiert,⁴² was eine subcorticale Enthemmung und spontane Muskelzuckungen zur Folge hat. Dies kann durch die Gabe von kleinen Mengen Fentanyl in Kombination mit Midazolam, Diazepam oder Droperidol (1-2 Minuten zuvor) antagonisiert werden.⁴³

Wie bereits beschrieben, hat Etomidat nur geringe Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem. Bei circa 4% der Patienten kann es bei der Narkoseeinleitung, vor allem während einer Notfallintubation oder kurze Zeit danach, durch einen verminderten peripheren vaskulären Widerstand zu einem kurzzeitigen systolischen Blutdruckabfall kommen.⁴⁴

Nach Etomidatapplikation können bei bis zu 30% der Patienten postoperativ Übelkeit und/oder Erbrechen beobachtet werden.⁴⁵

2.2. Ketamin

2.2.1. Allgemeines

Seit 1969 wird Ketamin unter dem Namen Ketanest®, in Deutschland, von der Firma Gödecke/Park-Davis (heutzutage Pfizer) vertrieben.

Ketamin ist ein Phencyclidinderivat, welches zur Einleitung und Durchführung der Allgemeinanästhesie verwendet wird. Ebenso wird es mit großem Erfolg in der Schmerztherapie eingesetzt.⁴⁶ Es besitzt als Monosubstanz eine dissoziative anästhesiologische Wirkung,⁴⁷ dadurch wird der Patient von seiner Umgebung abgekoppelt und wird in eine Art kataleptischen Zustand versetzt. Es liegt dabei eine ausreichende Analgesie vor.⁴⁸

Schutzreflexe und Spontanatmung werden kaum beeinflusst.^{49, 50} In Kombination mit dem stark analgetischen Effekt erreicht Ketamin einen hohen Stellenwert in der Notfallmedizin.⁵¹

Ketamin ist ein Racemat und besteht aus einem (S)-(+)-Enantiomer, welches analgetische und hypnotische Wirkung besitzt und einem (R)-(-)-Enantiomer, welches eher Halluzinationen und unerwünschten Träume, wie z.B. alptraumartige Szenen, schwereloses Schweben oder halluzinatorische Erscheinungen mit bunten Farben bewirkt.⁵²⁻⁵⁴ Nach Abklingen der Wirkung berichten Patienten des Öfteren über sogenannte „bad trips“. Diese können durch die Gabe von Tranquilizern, v.a. Benzodiazepinen verringert werden.⁵⁵ Klinisch wurde die Wirkungsweise dieser Isomere erstmalig im Jahre 1980 getestet.⁵⁶ Das (S)-(+)-Enantiomer ist 2-4 Mal stärker wirksam als das (R)-(-)-Enantiomer und hat eine 4-fach höhere Affinität zum NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)Rezeptor.⁵⁷ Ebenso ist die hypnotische Wirkung des (S)-(+)-Enantiomer 1,5- bis 3-fach stärker als die des (R)-(-)-Enantiomer.⁵⁸ Das (S)-(+)-Ketamin weist weniger Nebenwirkungen, wie z.B. die „bad trips“, auf,⁵⁹ weshalb es im klinischen Alltag immer häufiger Verwendung findet.

Es besitzt einen pH-Wert von 3,0-4,5 und hat ein relatives Molekulargewicht von 274,19 g/mol. Die chemische Strukturformel lautet 2-(2-chlorphenyl)-2-methylamino-cyclohexanon-hydrochlorid.

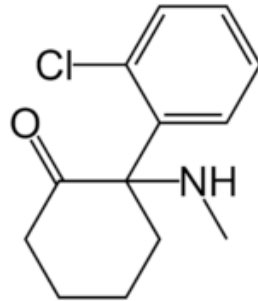


Abbildung 2: chemische Strukturformel Ketamin

2.2.2. Anwendung

Ketamin kann intravenös, intramuskulär, rektal, oral und auch intrathekal injiziert werden.

Die sympathomimetischen Effekte von Ketamin können bei septischen- oder Patienten im Schock positiv genutzt werden. Unter anderem können so exogene Katecholamine eingespart und eine stabilere Herz-Kreislaufsituation erreicht werden.^{60, 61} Einen großen Stellenwert hat Ketamin in der Schmerztherapie oder zur Analgosedierung bei kleinen operativen Eingriffen, Wundversorgung nach Verbrennungen oder bei chronischen Schmerzsyndromen nach chirurgischen Operationen.^{62, 63} Es kann auch ergänzend bei regionalen Kurzeingriffen und in Kombination mit einem Muskelrelaxans zur Intubation bei Patienten im Status asthmaticus verwendet werden. Ketamin weist eine broncholytische und relaxierende Wirkung auf die Bronchialmuskulatur auf.^{51, 64} Daher wird es bevorzugt neben Propofol bei Patienten mit Asthma bronchiale angewandt.⁶⁵

2.2.3. Dosierung

Bei der Einleitung werden 0,5-1,5 mg/kg i.v. verabreicht. Um die anästhesiologische Wirkung aufrechtzuerhalten, kann alle 10-15 Minuten die halbe Initialdosis nachinjiziert werden. Bei intubierten Intensivpatienten, die Ketamin zur Analgesie erhalten, werden in der Regel 0,25 mg/kg als Bolus mit anschließender Dauerinfusion von 0,2-0,5 (bis 1,5) mg/kg/h mit gleichzeitiger Benzodiazepin-Gabe verabreicht. Die Dauer der Anwendung sollte bei intubierten Patienten 4-6 Wochen nicht überschreiten.⁶⁶

2.2.4. Pharmakokinetik und Metabolismus

Nach i.v. Injektion tritt die Wirkung bereits nach 20-30 Sekunden ein und hat eine Wirkdauer von etwa 10-15 Minuten. Nach dieser Zeit wird der Wachzustand mit vollständiger Orientierung zur Person, Zeit und Ort wieder erreicht.⁶⁷

Ketamin hat eine hohe Affinität zu einer Vielzahl von peripheren und zentralen Rezeptoren des Nervensystems. Diese sind NMDA-, GABA-, non-NMDA-, Opiat-, muskarinerge Acetylcholin-, nikotinerge Acetylcholin-, monoaminerge Rezeptoren, sowie spannungsgesteuerte Ionenkanäle und Glutamat-NO-cGMP-Systeme. Die Hauptrolle spielt die Blockade des NMDA-Rezeptors.⁶⁸ Dieser ist im zentralen Nervensystem omnipräsent vorhanden und spielt eine große Rolle bei der Schmerzverarbeitung und bei verschiedenen kognitiven Funktionen wie z.B. Gedächtnisleistung und Lernvorgänge. Des Weiteren ist er für die Umsetzung und Verarbeitung komplexer sensorischer Reize zuständig. Der NMDA-Rezeptor, ein komplexer Subtyp des Glutamatrezeptors, bewirkt eine verstärkte Wirkungsweise von Glutamat.⁶⁹ Glutamat wird benötigt um den NMDA-Rezeptorkanal zu öffnen. Es ist eines der wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem, welches unter anderem für sensorische sowie nozizeptive Reize zuständig ist. Ketamin ist somit einer der potentesten Antagonisten am NMDA-Rezeptor. Auf neuronaler Ebene führt es durch diese Bindung postsynaptisch zu einer deutlichen Reduktion der Erregung im zentralen Nervensystem.^{68, 70-75} Die eigentliche Bindung für Ketamin findet an der Phencyclidin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors statt,⁷⁶ der sich im Inneren des Kanals befindet.⁷⁷ Durch die Bindung des Ketamins kommt es zu einer Steigerung der Permeabilität des Ionenkanals und einer daraus resultierenden Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration, welches

die calciumabhängige zytosolische Guanylcyclase aktiviert.⁷⁷ Somit führt Ketamin am NMDA-Rezeptor zu einer nicht-kompetitiven Hemmung der Glutamatwirkung.⁷⁸

2.2.5. Metabolismus

Der Metabolismus findet durch mikrosomale Enzyme in der Leber statt. Mittels Cytochrom P450 wird Ketamin durch N-Demethylierung in das noch teilaktive Norketamin verstoffwechselt. Ein Teil des Norketamins wird durch Hydroxylierung zu Hydroxynorketamin umgewandelt. Norketamin hat noch 1/3 der anästhetischen Wirkung von Ketamin.^{79, 80} Die Metaboliten werden schließlich renal ausgeschieden. Nach ca. 72 Stunden sind bereits 20% des metabolisierten Ketamins im Urin nachweisbar. Ketamin hat eine Verteilungshalbwertszeit von nur 24,1 Sekunden⁸¹ und eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 137 Minuten.⁷⁹

2.2.6. Nebenwirkung

Ketamin bewirkt eine Stimulation des sympathischen Nervensystems und somit auch eine Stimulation des Herzkreislaufsystems. Es kommt so, im Gegensatz zu vielen anderen Medikamenten, zu einem Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks und einer Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.⁸²⁻⁸⁴ Durch die Gabe von Benzodiazepinen, v.a. Midazolam, kann dieser sympathomimetische Effekt fast vollständig vermieden werden und bewirkt eine stabile Kreislagsituation.⁵² Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Hypertonie, Herzinsuffizienz, eingeschränkter Koronarreserve und Phäochromozytom, sollte eine Gabe von Ketamin sorgfältig geprüft werden.⁸⁰ Da der myokardiale Sauerstoffverbrauch stark von der myokardialen Kontraktilität, der Herzfrequenz und der myokardialen Wandspannung abhängig ist, kann die Gabe von Ketamin koronare Ischämiezeichen hervorrufen.⁸⁵ Der Einsatz sollte bei Patienten mit Aortenaneurysma⁸⁶ oder bei der Gefahr einer Hirndrucksteigerung, aufgrund der Hypertonie, vermieden werden.⁸⁰ Besondere Vorsicht ist bei Schädel-Hirn-Trauma oder gesteigerten Hirndruck geboten, da es durch die zerebrale Vasodilatation zu einer Erhöhung des intrazerebralen Drucks führen kann.²⁶ Eine intraokulare Drucksteigerung wird häufig beobachtet, so dass bei bekanntem Glaukom oder Augenverletzung Ketamin kontraindiziert ist.⁵¹ Die schon erwähnten „bad trips“ sind eine

weitere unerwünschte Nebenwirkung bei alleiniger Applikation von Ketamin. Diese psychoaktiven Effekte können zusätzlich noch mit einer Hyperakusis einhergehen.^{51, 80, 87} Durch die Gabe von z.B. Midazolam können diese Phänomene weitestgehend unterdrückt werden.⁵⁵ Bei psychisch Kranken sollte dennoch von einer Ketamin-Gabe abgesehen werden.

2.3. Midazolam

2.3.1. Allgemeines

Midazolam wird seit 1984 im medizinischen Alltag verwendet.⁸⁸ Es wurde bereits im Jahre 1976 von Walser und Fryer in den USA synthetisiert.⁸⁹ Midazolam, welches unter dem Handelsnamen Dormicum® bekannt ist, gehört zu der Gruppe der Imidazobenzodiazepine. Dieses wirkt dosisabhängig sedierend, antikonvulsiv, hypnotisch, anxiolytisch und muskelrelaxierend.⁹⁰

Midazolam weist sowohl hydrophile als auch lipophile Eigenschaften auf. Die Wasserlöslichkeit wird durch den Imidazolring begünstigt.⁹¹

Es setzt sich aus 8-Chlor-6-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo-Benzodiazepin ($C_{18}H_{13}ClFN_3$) zusammen. Das Molekulargewicht beträgt: 325,77 g/mol.⁹²

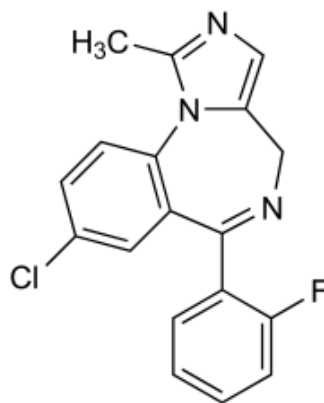


Abbildung 3: chemische Strukturformel Midazolam

2.3.2. Anwendung

Midazolam kann auf verschiedene Arten appliziert werden. Neben der intravenösen Gabe, kann es intramuskulär, subkutan, nasal, oral, bukkal oder rektal verabreicht werden.⁹³⁻⁹⁸

Wegen des schnellen Wirkungseintritts, seiner kurzen Wirkdauer, seiner kurzen Halbwertszeit und relativ schnellen Plasmaelimination wird es bevorzugt als intensivmedizinisches Sedativum oder zur Narkoseeinleitung in Kombination mit einem Opiat verwendet.^{88, 99, 100}

Wegen der hämodynamischen Stabilität, ist es ebenso bei Notfallintubationen und zur Sedierung bei kurzen diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen geeignet.^{88, 101, 102}

2.3.3. Dosierung

Zur Narkoseeinleitung wird empfohlen:

- 0,1-0,2 mg/kg i.v., je nach Allgemeinzustand, kardiorespiratorischen-, Atemwegs-, Nierenfunktions- oder Leberfunktionsstörungen
- Nach 2-3 Minuten sollte eine ausreichende Schlauftiefe erreicht sein¹⁰³

2.3.4. Pharmakokinetik und Metabolismus

Midazolam wirkt im zentralen Nervensystem indirekt auf die GABA Rezeptoren. Dadurch wird die Neurotransmitterwirkung von GABA auf diese Rezeptoren verstärkt und wirkt somit inhibierend auf die Nervenzellen.⁹⁰ Nach der Bindung von GABA an seinen Rezeptor öffnen sich Chloridkanäle, was zu einer Hyperpolarisation der Zelle führt. Die Folge ist eine Senkung der neuronalen Erregbarkeit.¹⁰⁴ Da die Rezeptoren hauptsächlich im ZNS lokalisiert sind und dort vor allem im limbischen System, erklärt dies den sedierenden und anxiolytischen Effekt.⁹⁰

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt zwischen 1 und 4 Stunden, die bei Kindern, Intensivpatienten und alten Menschen verlängert sein kann.¹⁰⁵

Die Metabolisierung findet überwiegend in der Leber, zum Teil auch extrahepatisch, über das Cytochrom P450 statt. Im Anschluss wird Midazolam als α -Hydroxy-Midazolam zu 90% über die Niere und 10% über die Faeces ausgeschieden.⁹⁰

2.3.5. Nebenwirkungen

Im Allgemeinen wird Midazolam gut vertragen und weist wenige Nebenwirkungen auf. Vor allem die kardiovaskulären und respiratorischen Nebenwirkungen sind gering.

Bei RSI-Einleitungen kann es bei etwa 20% der Patienten aufgrund der myokardialen Kontraktionskraft zu leichten Blutdruckabfällen kommen. Herzfrequenz, Herzminutenvolumen, ventrikulärer Füllungsdruck und Pulmonalarteriendruck bleiben konstant.^{88, 106}

Nach intravenöser Gabe kann eine Verminderung des Atemzugvolumens, Anstieg der Atemfrequenz und/oder Atemdepression auftreten. Dies zeigt sich bei einigen Patienten mit einem Abfall des paO_2 und einem Anstieg des paCO_2 . In selten Fällen kann eine Midazolamgabe auch zu Atemstillstand führen.^{67, 88}

Ebenso können eine anterograde Amnesie und ein verlängerter postoperativer Nachschlaf auftreten. Darauf sollte der Patient vor Verabreichung hingewiesen werden. Entscheidend dabei ist die Menge des applizierten Midazolams.¹⁰⁷ Bei schweren Intoxikationen kann die Wirkung jederzeit durch die Gabe des Antagonisten Flumazenil aufgehoben werden.⁹⁰

Die Anwendung ist bei Patienten mit akutem Engwinkelglaukom oder Myasthenia gravis kontraindiziert. Des Weiteren sollte Midazolam bei Alkohol-, Schlafmittel-, Neuroleptika-, Antidepressiva- oder Lithiumintoxikationen nicht verabreicht werden.¹⁰⁸

2.4. Rocuronium

2.4.1. Allgemeines

Als Derivat von Vecuronium wird Rocuronium seit 1995 in Deutschland unter dem Handelsnamen Esmeron® als nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans angewandt.^{109, 110} Wie alle Muskelrelaxantien, besitzt auch Rocuronium keine hypnotische Wirkung. Im Vergleich zu den meisten nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien besitzt Rocuronium eine der kürzesten Anschlagszeiten mit einer relativ langen Wirkdauer von 30-40 Minuten.¹¹¹ Durch diese Eigenschaft zeichnet es sich als eine sehr gute Alternative zu Succinylcholin, bei einer rapid sequence Induction, aus. Bereits nach 60-90 Sekunden liegt eine ausreichende Relaxation zur Intubation vor. Es reicht bereits eine 2-fache ED₉₅-Dosis von 0,6 mg/kg aus um den gewünschten Erfolg zu erzielen.¹¹¹⁻¹¹³

Die Strukturformel lautet $[C_{32}H_{53}N_2O_4]^+$ und hat ein Molekulargewicht von 609,69 g/mol.

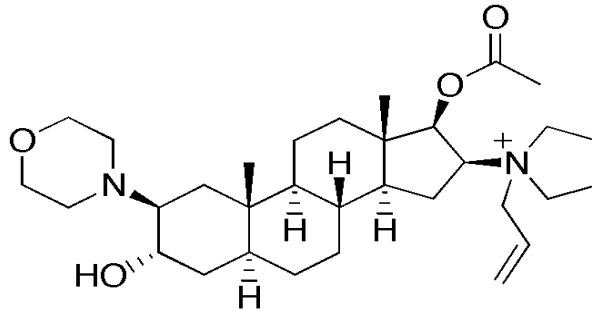


Abbildung 4: chemische Strukturformel Rocuronium

2.4.2. Anwendung

Rocuronium wird intravenös verabreicht und liegt als verbrauchsfertige Substanz vor. Bevorzugt wird es bei einer RSI verwendet, vor allem wenn Kontraindikationen für Succinylcholin vorliegen. Durch seine relaxierende Wirkung aller Muskelgruppen wird es ebenso bei der Standardintubation zur Narkoseeinleitung oder zur Dauerrelaxation auf Intensivstation verwendet.¹¹⁴

2.4.3. Dosierung

Folgende Dosen werden für eine Intubation empfohlen:

- Intubation: 0,6 mg/kg i.v.
- RSI-Intubation: 1 mg/kg i.v.
- Relaxierungsdosis: 0,3 mg/kg (bzw. ED95-Dosis: 0,3 mg/kg) i.v.

2.4.4. Pharmakokinetik und Metabolismus

Zum größten Teil wird Rocuronium in der Leber verstoffwechselt.¹¹⁵ Die Elimination verläuft hauptsächlich hepatobiliär und 10-30% renal.¹¹⁶ Bereits 12-24 Stunden nach Gabe von Rocuronium sind circa 40% des Stoffes im Urin nachweisbar.¹¹⁷

2.4.5. Nebenwirkungen

Bei einer Dosierung von 0,6-1,2 mg/kg ist das Risiko für ein kardiovaskuläres Geschehen äußerst gering.¹¹⁸ Das Gleiche gilt für die Freisetzung von Histamin, welches sich mit leichter Hautrötung und Juckreiz zeigen kann.^{119, 118} In seltenen Fällen kommt es zu einer leichten Tachykardie aufgrund der geringen vagolytischen Wirkung.^{118, 120} Antagonist für Rocuronium ist Sugammadex. Dieses beendet innerhalb weniger Minuten die blockierende Wirkung.¹²¹

Bei Patienten mit Lebererkrankungen, z.B. Leberzirrhose, sollte Rocuronium mit besonderer vorsichtig eingesetzt werden. Sowohl die Wirkdauer als auch die Eliminationshalbwertszeit können bei diesem Patientenkollektiv stark verändert sein.¹¹⁸

2.5. USCOM®

Das USCOM® (Ultrasonic cardiac output monitoring) hat als nicht-invasives ultraschall-basiertes Verfahren zum Monitoring wichtiger relevanter hämodynamischer Parameter, wie z.B. Herzzeitvolumen, Herzleistung, Herzindex, u.v.m. in den letzten 11 Jahren an Bedeutung gewonnen (siehe Abbildung 5). Aufgrund seiner einfachen Handhabung und schnellen Erlernbarkeit stellt es eine nicht-invasive Alternative zum PICCO®-System dar und eignet sich hervorragend zur Beurteilung kritischer Situationen im Klinikalltag wie z.B. bei Sepsis, Trauma, Herzinsuffizienz, in der Anästhesie, etc.^{122, 123, 124}

Typische klinische Bereiche, in denen USCOM® Verwendung findet, sind die Intensiv- sowie Notfallmedizin, Anästhesie und Pädiatrie.



Abbildung 5: USCOM® mit Schallkopf

Auf dem Monitor ist das charakteristische Bild einer aortalen Messung zu erkennen. Ein einzelnes Flussprofil ist durch die rote Linie des „Flow Tracers“ markiert (a). Man sieht außerdem die Bedienelemente des Touchscreens (b) und die Tabelle, in der alle erhobenen Parameter angezeigt werden (c). Im rechten Fenster kann der individuelle Verlauf eines ausgewählten Wertes (in diesem Fall CO) angezeigt werden (d). (aus USCOM Manual“, Fa. USCOM Ltd.; www.uscom.com.au)

Über einen 2,2 MHz Schallkopf wird mittels eines kontinuierlichen Ultraschalls die Flussgeschwindigkeit über dem linksventrikulären (aortalen)- oder rechtsventrikulären (pulmonalen)- Ausflusstrakt in Echtzeit bestimmt. Geeignete Messungen werden automatisch vom Gerät erkannt, und zur quantitativen Erfassung wird ein Flussgeschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI= Velocity-Time-Integral) dieser Funktion abgeleitet. Das Gerät errechnet dabei das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI), basierend auf dem Doppler-Effekt, der besagt, dass sich die Frequenz des reflektierenden Ultraschalls proportional zur Flussgeschwindigkeit des Blutes im Gefäß ändert.¹²⁵ Über ein charakteristisches akustisches Dopplersignal sowie die graphische Darstellung des VTI am Bildschirm wird die korrekte Lage des Schallkopfes überprüft. Hat man das optimale Doppler-Flussprofil auf dem Bildschirm erhalten, kann das

Bild „eingefroren“ werden (freeze Funktion). Die Berechnung des CO (Cardiac output) als Produkt von SV (Schlagvolumen) und der HF (Herzfrequenz) erfolgt automatisch, und aufgrund der statistischen Genauigkeit, anhand eines Durchschnittswerts mehrerer systolischer Auswurfzyklen, kann aber auch für einzelne Herzschläge selektiv ermittelt werden. Ebenso ist es möglich einzelne Auswurfzyklen gezielt aus der Wertung auszuschließen. Die Herzfrequenz wird bei der Messung simultan vom USCOM®-Gerät ermittelt.¹²⁵

Der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT), und die sich daraus berechnende Aortenklappenöffnungsfläche, wird durch die Eingabe der Körpergröße des Patienten anhand eines körpergrößen-abhängigen Normogramms nach einer mathematischen Gleichung nach Nidorf ermittelt, die Studien zufolge eine zuverlässige Schätzung dieses Parameters erlaubt. Sollte die Aortenklappenöffnungsfläche, beispielsweise durch eine Echokardiographie, bekannt sein, kann diese auch manuell eingegeben werden. Dies hat beispielsweise bei bekannten Stenosierungen oder Sklerosierungen der Aortenklappe eine Relevanz.

Das Herzzeitvolumen errechnet sich dann mithilfe folgender Formel:

$$HMV = \pi \times LVOT^2 / 4 \times VTI \times HF$$

Initial wird der Blutdruck des Patienten und, sofern bekannt, der zentralvenöse Druck (ZVD) manuell eingegeben. Anhand dieser Parameter können der systemische Widerstand (SVR) und der systemische Widerstandsindex (SVRI) berechnet werden.^{126, 127} Es besteht die Möglichkeit noch andere hämodynamische Parameter zu bestimmen, die in Tabelle 1 gezeigt werden.

Parameter (Einheit)	Abkürzung
Geschwindigkeitsspitze (m/s)	Vpk
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	Pmn
Geschwindigkeits-Zeit-Integral (cm)	VTI
Herzfrequenz (bpm)	HR
Prozentuale Auswurfszeit (%)	ET%

Flow Time (ms)	FT
Schlagvolumen (cm ³)	SV
Schlagvolumenindex (ml/m ²)	SVI
Herzleistung (l/min)	CO
Herzindex (l/min/m ²)	CI
Systemischer vaskulärer Widerstand (ds cm ⁻⁵)	SVR
Systemischer vaskulärer Widerstandsindex (ds cm ⁻⁵ /m ²)	SVRI
Schlagvolumenvariabilität (%)	SVV

Tabelle 1: Parameter USCOM® mit Abkürzungen¹²⁸

Zur Messung wird der Schallkopf in der suprasternalen Grube (aortaler Zugangsweg; linksventrikulärer Ausflusstrakt), oder über der Pulmonalarterie (links parasternal; 4./5. ICR; rechtsventrikulärer Ausflusstrakt) des Patienten platziert und durch leichten Druck und Bewegung richtig positioniert. Die korrekte Lage wird einerseits durch das akustische Dopplersignal und andererseits über die graphische Darstellung am Monitor überprüft. Wurde die optimale Lage gefunden, wird die Messung aufgezeichnet und gespeichert.¹²⁹ Einzelne Flusssignale, die ungenau aufgezeichnet wurden, können selektiert und somit von der Messung ausgeschlossen werden. Geeignete Signale können mittels eines automatischen Modus durch den „Flow Tracer“ rot umrandet werden und gehen somit in die Berechnung ein (siehe Abbildung 6).

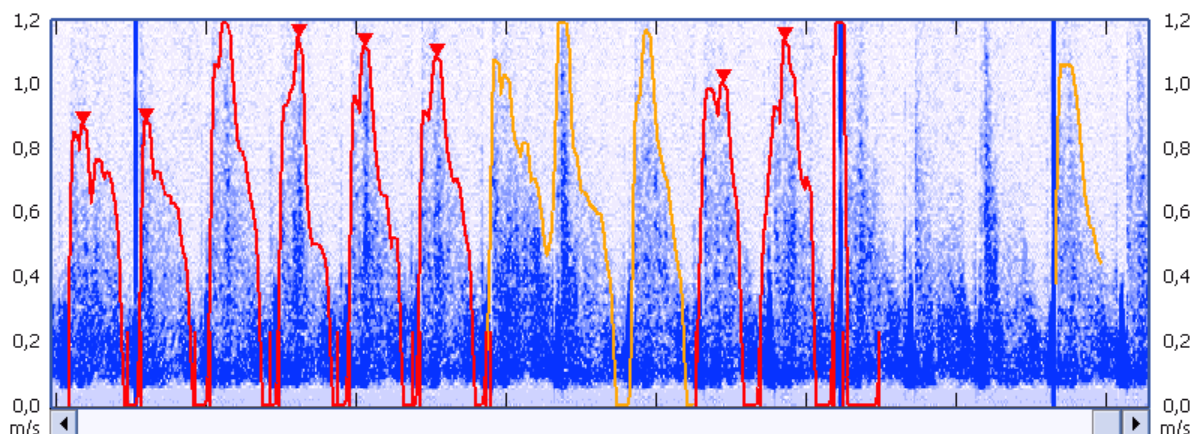


Abbildung 6: Flusssignal von USCOM®-Messung¹²⁸

Das USCOM® ist ein mobiles Gerät mit wenig apparativen Aufwand (siehe Abbildung 7). Es ist daher gut einsetzbar und besonders geeignet bei intubierten Intensivpatienten. Es hat einen Touchscreen-Monitor und speichert sämtliche Patientendaten, die jederzeit ausgedruckt werden können.¹²⁸



Abbildung 7: Transporteinheit¹²⁸

2.6. Definition des SAPS

SAPS (Simplified Acute Physiology Score) ist ein Punktesystem, welches in der Medizin hilft den physiologischen Status bzw. die Krankenhausmortalität eines Patienten zu erheben. Er setzt sich aus 17 Parametern zusammen (siehe Anhang 7.2.). Von jedem Tag werden die schlechtesten zurückliegenden 24-Stunden-Werte genommen und in die Tabelle übertragen um den Score des Patienten zu errechnen. Der SAPS hat den Vorteil, dass er in Europa und Nordamerika gleichermaßen angewendet wird.^{130, 131} Ebenso erhält man eine genauere Auskunft über die Mortalität auf Intensivstationen.¹³¹

Maximal können durch Addition 163 Punkte erreicht werden, die dann über die Schwere der Erkrankung und die Mortalität Auskunft geben können (siehe Anhang 7.2.).

2.7. Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. Eine Einwilligung in die Studie wurde, wenn möglich vom Patienten selbst, bzw. seinem gesetzlichen Betreuer eingeholt. Da jedoch ein Großteil der Patienten notfallmäßig intubiert werden musste, konnte eine Einwilligung erst im Nachhinein eingeholt werden.

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine prospektive, nicht-randomisierte monozentrische Pilotstudie, in die 20 Patienten in der Etomidat-Gruppe und 20 Patienten in der Ketamin-Gruppe eingeschlossen wurden. Dabei wurden die Auswirkungen von Ketamin/Midazolam vs. Etomidat/Fentanyl auf die Hämodynamik protokolliert. Nachdem der Patient in die Studie aufgenommen und mittels Monitor inkl. arterieller Blutdruckmessung überwacht wurde, erfolgte eine erste USCOM®-Untersuchung unmittelbar vor Einleitung der Intubationsnarkose. Da mit dem USCOM System sowohl der aortale- als auch der pulmonalarterielle Fluss gemessen werden kann, der suprasternale, also aortale Zugang aber einfacher (und daher schneller) ist, wurde hier das Herzzeitvolumen nur mittels des aortalen Flusses in der Suprasternalgrube gemessen. Unmittelbar nach der Intubation wurde eine weitere USCOM®-Messung durchgeführt.

2.8. Studienziele

Primäres Ziel der Studie war die Evaluation von Etomidat und Ketamin während einer RSI bezüglich der Wirkung auf die Hämodynamik unter gleichzeitiger Beobachtung des Katecholaminbedarfs bei septischen Patienten. Dieses wurde mittels USCOM® und arteriellem Blutdrucksystem gemessen und überwacht. Die Messung erfolgte unmittelbar vor, und im Median ca. 6 Minuten nach erfolgreicher Intubation. In dieser Studie sollte gezeigt werden, dass Ketamin eine gute und sichere Alternative bei RSI-Einleitungen zu Etomidat darstellt. Ebenso wurde die Auswirkung von Ketamin und Etomidat auf den Katecholaminbedarf bei Intubationen untersucht.

2.9. Patientenauswahl

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 40 Patienten zusammen, die allesamt das Kriterium einer „Sepsis“ erfüllten und zum größten Teil aufgrund ihrer respiratorischen Verschlechterung oder hämodynamischen Insuffizienz auf einer nicht kardiologischen Intensivstation aufgenommen wurden. Da der intensivmedizinische Schwerpunkt im hämato-onkologischen Bereich lag, wurden hauptsächlich Patienten mit Erkrankungen aus dem onkologischen Fachbereich behandelt. Darunter waren unter anderem Krankheiten wie die akute myeloische Leukämie, das Non-Hodgkin-Lymphom oder auch das Mamma-Karzinom. Aus den anderen internistischen Fachbereichen kamen gehäuft Lebererkrankungen, wie z.B. die Leberzirrhose oder Gastrointestinale-Blutungen, vor. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die älter als 18 Jahre waren und eine Notfallintubation benötigten. Zu den Ausschlusskriterien zählten Herzstillstand, Reanimationen, Schwangerschaft und bekannte Unverträglichkeiten bzw. Allergien bezüglich eines der zu verabreichenden Medikamente.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Stichprobe

Nach Aufnahme auf die Intensivstation, wurden alle Patienten invasiv hämodynamisch überwacht, um eine kontinuierliche Sicherung der wichtigsten Vitalparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gewährleisten zu können. Die Patientengruppe umfasste nur zu intubierende Patienten, bei denen eine USCOM®-Messung ausschließlich in der Suprasternalgrube (aortale Messung) erfolgte. Mit insgesamt über 80% lag die Hauptursache für die Intubation bei einer respiratorischen Insuffizienz und/oder Sepsis. Die zweithäufigste Ursache, mit insgesamt 15%, waren Gastrointestinale-Blutungen unterschiedlicher Genese. Weitere Ursachen für die Aufnahme auf Intensivstation sind in Abbildung 8 zu sehen.

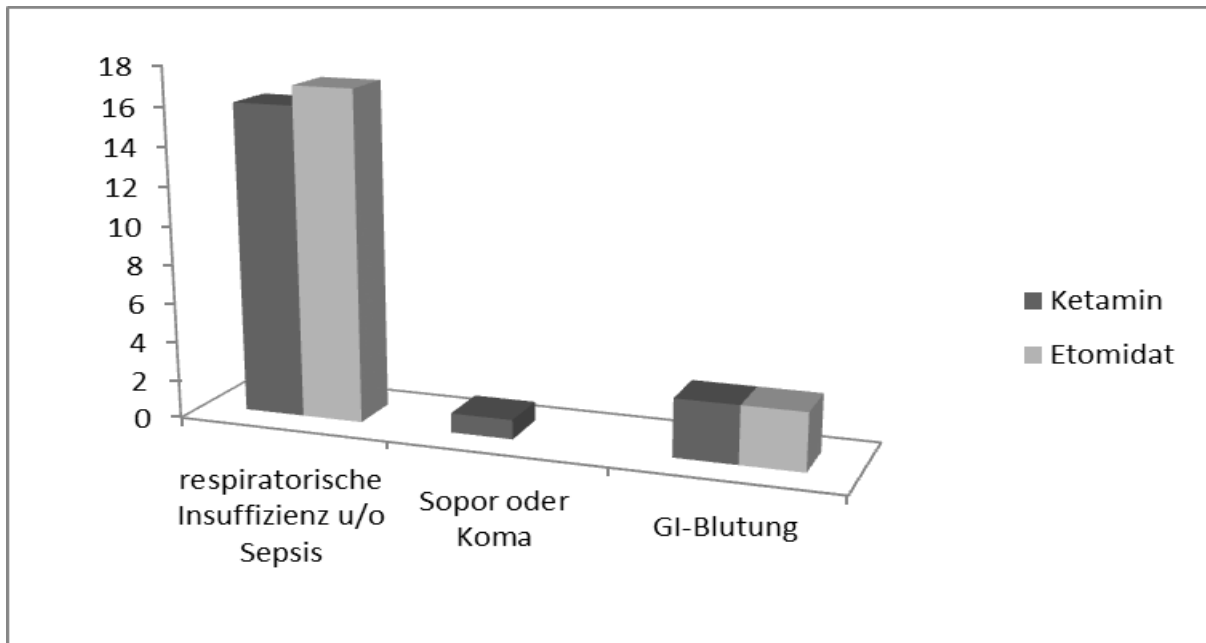


Abbildung 8: Ursachen für die Aufnahme auf ICU und Intubation

Bei jedem Patienten wurde entweder die Arteria radialis oder die Arteria femoralis punktiert und ein arterielles Drucksystem angeschlossen. Somit konnte eine kontinuierliche Blutdruckmessung gewährleistet werden und jederzeit durch eine Blutgasanalyse den pO_2 , pCO_2 , pH-Wert und den Säure-Basen-Haushalt gemessen werden. Viele Patienten hatten, wenn nicht schon vorhanden, nach erfolgreicher Intubation einen zentralen Venenkatheter, um Volumen, kreislaufstabilisierende Medikamente, Sedierung oder andere Substanzen zu substituieren, erhalten.

Die erste USCOM®-Untersuchung erfolgte unmittelbar vor der Intubation. 5 Minuten vor der Einleitung wurde den Patienten in der Ketamin-Gruppe Dormicum® in einer Dosierung von 2-4 mg verabreicht. In der Etomidat-Gruppe gab es einen Patienten, der ebenso Dormicum® erhalten musste. Dieser hatte einen für wenige Sekunden dauernden generalisierten Krampfanfall erlitten, der durch die Gaben von Dormicum® (5 mg) durchbrochen werden konnte. Sowohl in der Ketamin- als auch in der Etomidat-Gruppe wurde 2-4 Minuten vor der Intubation dem Patienten Esmeron® 50-100 mg (1 mg/kg) je nach Körpergewicht i.v. appliziert. Im Anschluss wurde, je nach Gruppe, wie folgt eingeleitet:

Ketamin-Gruppe:

Nachdem der Patient Dormicum® und Esmeron® erhalten hatte, wurde gewichtsadaptiert 1,5 mg/kg Ketamin injiziert. Nur Patienten die definitiv nüchtern waren wurden mittels Kuhn-System ausreichend oxygeniert, um dann intubiert zu werden.

Etomidat-Gruppe:

In dieser Studie wurde bei der Einleitung mit Etomidat nur Esmeron® appliziert. Als nächster Schritt sind 20-40 µg Fentanyl und ebenso gewichtsadaptiert 0,2 mg/kg Etomidat verabreicht worden. Zeitgleich wurde genauso wie bei der Ketamin-Gruppe, der definitiv nüchterne Patient mittels Kuhn-System oxygeniert, um dann die Intubation durchführen zu können.

Unmittelbar nach erfolgreicher Intubation wurde bei beiden Patientengruppen eine zweite USCOM®-Messung durchgeführt und protokolliert.

3.2. Patientencharakterisierung

Die Untersuchung begann im September 2009 und erstreckte sich über einen Zeitraum von 16 Monate bis Januar 2011. Einschlusskriterien für die Studie waren, dass alle Patienten die Kriterien einer Sepsis erfüllten. Die meisten Krankheitsbilder kamen aus dem Bereich der Hämato-Onkologie. Insgesamt waren 19 der Patienten an einem Tumorgeschehen erkrankt. Davon waren die akute Leukämie und die soliden Tumoren am häufigsten vertreten (siehe Tabelle 2). Aber auch Erkrankungen der Leber, wie z.B. die Leberzirrhose, die unter anderem durch Alkohol-Abusus, Hepatitis C oder das Budd-Chiari-Syndrom verursacht wurden, sind in die Studie mit aufgenommen worden. Bei 82,5% lagen als Indikation für die Intubation eine respiratorische Insuffizienzen und/oder ein septisches Krankheitsbild vor (n=33).

n= 40	Ketamin Gruppe n = 20	Etomidat Gruppe n = 20	
Medianes Alter (Jahre)	59	56	Range 31 - 91
Geschlecht (m/f)	11 / 9	12 / 8	
Medianer SAPS II score	54	50	Range 24 - 81
Grundleiden:			n (%)
Leberzirrhose & GI-Blutung	6	5	11 (27.5)
Akute Leukämie	5	1	6 (15.0)
Lymphom	2	5	7 (17.5)
solide Tumoren	3	3	6 (16.0)
Andere	4	6	10 (25.0)
Intubationsindikation:			
Respiratorische Insuffizienz und/oder Sepsis	16	17	33 (82.5)
Sopor oder Koma *	1	-	1 (2.5)
GI-Blutung	3	3	6 (15.0)
Mittlere Zeit zwischen USCOM®			
Δ (min. +/- SD)	5.7 (± 2.34)	6.3 (± 2.85)	

Abkürzungen:* Sopor oder Koma nicht durch die Sepsis hervorgerufen (hepatische Enzephalopathie; GI, gastrointestinal; SD, Standardabweichung)

Tabelle 2: Patienten-Parameter (ICU-Aufnahme, vor RSI)

	Ketamin n = 20	Etomidat n = 20	p Wert *
Mittlerer MAP (mmHg)			
vor RSI	75 ±21.1	88 ±22.3	0.07
nach RSI	76 ±28.5	75 ±31.7	0.9
Δ MAP mmHg (%)	+1 (+1.3)	- 3 (-14.8)	
Mittlere HF (bpm)			
vor RSI	104 ±25.4	107 ±28.3	0.67
nach RSI	115 ±24.4	113 ±29.8	0.80
Δ HF bpm (%)	+11 (+10.6)	+6 (+5.6)	
Mittlerer CI (l/min/m²)			
vor RSI	3.3 ±1.3	2.9 ±0.9	0.23
nach RSI	3.4 ±1.5	2.8 ±1.1	0.19
Δ CI l/min/m ² (%)	+0.1 (+3.0)	-0.1 (-3.5)	
Mittlere SVI (ml/m²)			
vor RSI	31.3 ±10.2	29.3 ±10.5	0.55
nach RSI	32.5 ±13.3	26.8 ±10.4	0.15
Δ SVI ml/m ² (%)	+1.2 (+3.8)	-2.5 (-8.5)	
Mittlerer SVRI (dyn · s · cm⁻⁵/m²)			
vor RSI	2098 ±805	2925 ±1092	0.04
nach RSI	2312 ±1118	2813 ±1414	0.32
Δ SVRI dyn x s x cm ⁻⁵ /m ² (%)	+214 (+10.2)	-112 (-3.8)	
Mittleres NA (Maximum)			
vor RSI (mg/h i.v.)	0.45 ±0.6	0.2 ±0.3	0.11
nach RSI (mg/h i.v.)	1.06 ±0.7	7.6 ±10.2	0.01
Δ NA (%)	+ 0.61 (+136)	+ 7.4 (+3.400)	

Abkürzungen: MAP, mittlerer arterieller Druck; RSI, rapid sequence induction; * t-test; NA, Noradrenalin; HF, Herzfrequenz; CI, Cardiac Index (Herzindex); SVI, Schlagvolumenindex; SVRI, systemischer vaskulärer Widerstandsindex; ±SD, Standardabweichung

Tabelle 3: Hämodynamische Parameter vor und nach RSI

Das Alter der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, lag zwischen 31 bis 91 Jahren. Das mittlere Alter betrug 57,5 Jahre. In der Ketamin-Gruppe lag der Altersmedian bei 59 Jahren und in der Etomidat-Gruppe bei 56 Jahren. Bei den insgesamt 40 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, lag eine geschlechterspezifische Verteilung von 23 Männer und 17 Frauen vor. Der mediane SAPS-II-Score lag insgesamt bei 52 Punkten (24-81 Punkte); in der Ketamin-Gruppe betrug dieser 54 und in der Etomidat-Gruppe 50 Punkte.

3.3. Vergleich des MAP in beiden Gruppen vor und nach Intubation

Beide Gruppen zeigten zu Beginn der Untersuchung ähnliche MAP-Werte. Die Ketamin-Gruppe hatte einen MAP von $75 \pm 21,1$ mmHg und die Etomidat-Gruppe von $88 \pm 22,3$ mmHg. Die Graphik zeigt, dass nach erfolgreicher Intubation in der Etomidat-Gruppe ein Abfall des MAP auf $75 \pm 31,7$ mmHg festzustellen war, während es zu einer nicht signifikanten Blutdrucksteigerung ($76 \pm 28,5$ mmHg) in der Ketamin-Gruppe kam (siehe Tabelle 3 und Abbildung 9).

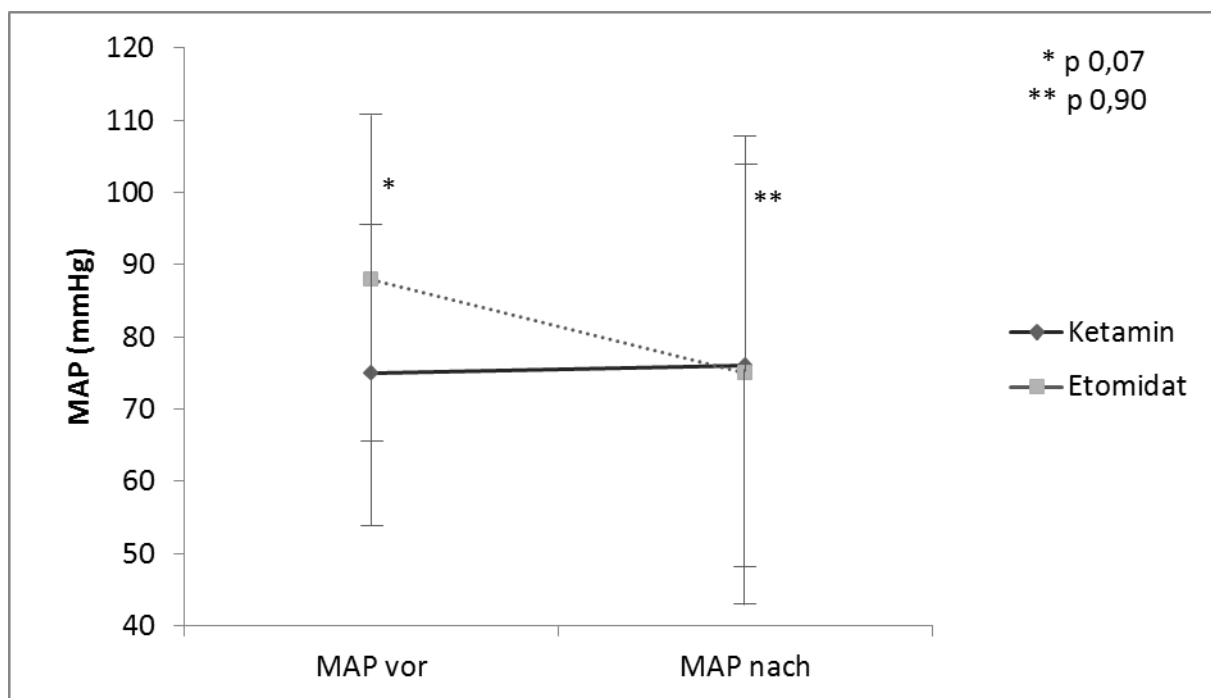


Abbildung 9: MAP vor und nach Intubation (n=40)

3.4. Noradrenalinbedarf vor und nach Intubation

Die meisten Patienten benötigten schon bereits vor der Einleitung Katecholamine. Im Durchschnitt wurden allerdings nur geringe Dosen Noradrenalin verabreicht, um für den Patienten eine stabile Kreislagsituation zu erreichen.

Zu Beginn der Einleitung war der Katecholaminbedarf in beiden Gruppen vergleichbar niedrig. In der Ketamin-Gruppe betrug die Katecholaminsubstitution $0,45 \pm 0,6$ mg/h und in der Etomidat-Gruppe $0,2 \pm 0,3$ mg/h. Eine deutliche Zunahme des Katecholaminbedarfs zeigte sich nach der Intubation in der Etomidat-Gruppe. Das Patientenkollektiv der Etomidat-Gruppe benötigte im Durchschnitt $7,6 \pm 10,2$ mg/h Noradrenalin, um eine stabile Blutdrucksituation zu erzielen. Trotzdem kam es darunter, teilweise, zu deutlichen systolischen Blutdruckabfällen unter 55 mmHg. Ein Patient wurde kurzzeitig unter der Intubation reanimationspflichtig.

Bei der Ketamin-Gruppe erhöhte sich der Wert auf nur $1,06 \pm 0,7$ mg/h. Die Ergebnisse sind graphisch in Abbildung 10 und tabellarisch in Tabelle 3 dargestellt.

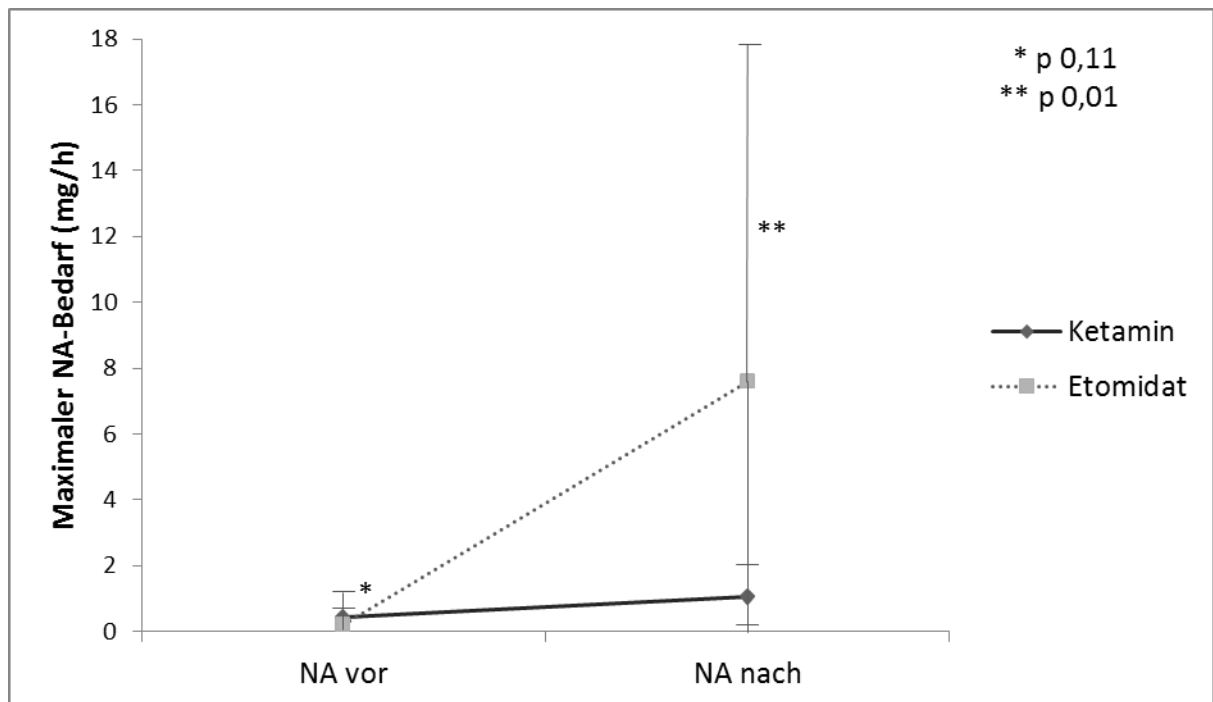


Abbildung 10: maximaler Noradrenalinbedarf vor und nach Intubation (n=40)

3.5. Das Verhalten der Herzfrequenz vor und nach Intubation

In Abbildung 11 und Tabelle 3 werden die Herzfrequenz vor und nach Intubation graphisch dargestellt. Vor der Intubation hatten die Patienten in beiden Gruppen annähernd identische Ausgangswerte in Bezug auf die Herzfrequenz. In der Ketamin-Gruppe wurden $104 \pm 25,4$ Schläge/Minute und die Etomidat-Gruppe $107 \pm 28,3$ Schläge/Minute gemessen. Nach der Intervention stieg die Herzfrequenz in beiden Gruppen nahezu gleich an. In der Ketamin-Gruppe wurden $115 \pm 24,4$ Schläge/Minute ermittelt und in der Etomidat-Gruppe $113 \pm 29,8$ Schläge/Minute. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

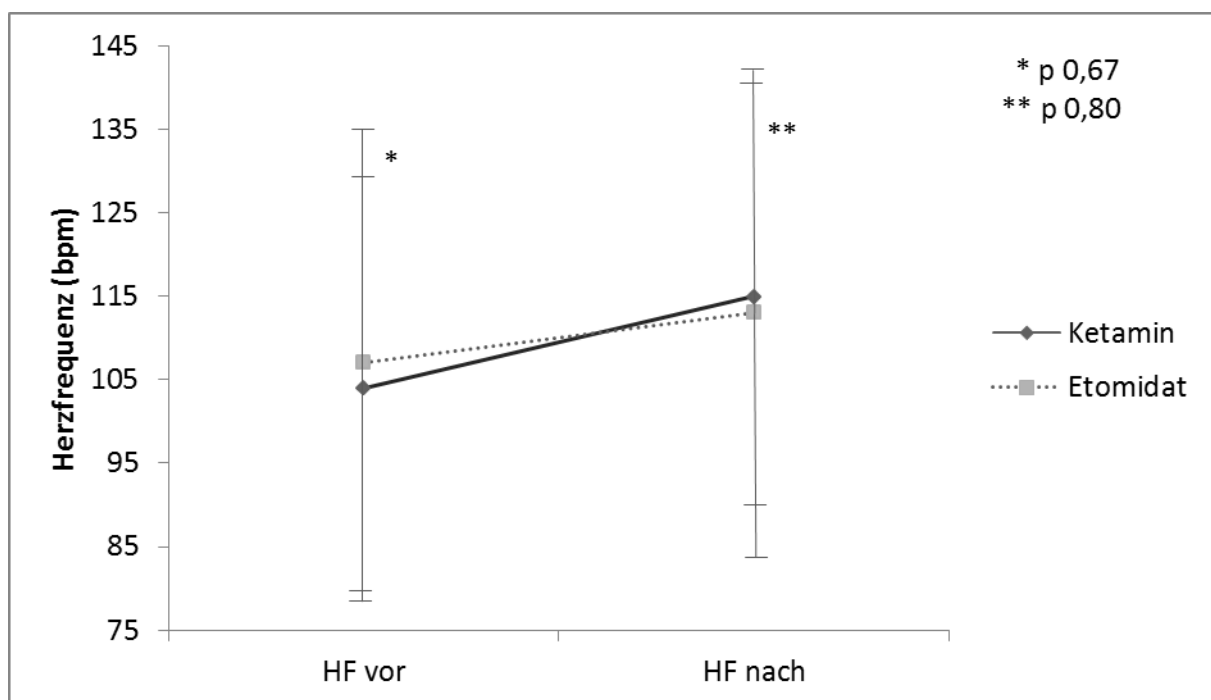


Abbildung 11: Herzfrequenz vor und nach Intubation (n=40)

3.6. Vergleich des Cardiac Index = CI (bzw. Herzindex) vor und nach Intubation

Der CI ist aus dem Herzminutenvolumen (Schlagvolumen x Herzfrequenz) bezogen auf die Körperoberfläche berechnet worden. Die Ketamin-Gruppe startete mit einem höheren CI-Wert. Initial lag der CI-Wert bei $3,3 \pm 1,3$ l/min/m² und stieg auf $3,4 \pm 1,5$ l/min/m² nach der Intubation an. Zu Beginn der Untersuchung lag in der Etomidat-Gruppe ein geringerer CI-Wert ($2,9 \pm 0,9$ l/min/m²) vor. Nach Intubation sank dieser auf $2,8 \pm 1,1$ l/min/m² ab (siehe Abbildung 12 und Tabelle 3). Einschränkend darf erwähnt werden, dass diese Unterschiede allesamt statistisch nicht signifikant waren.

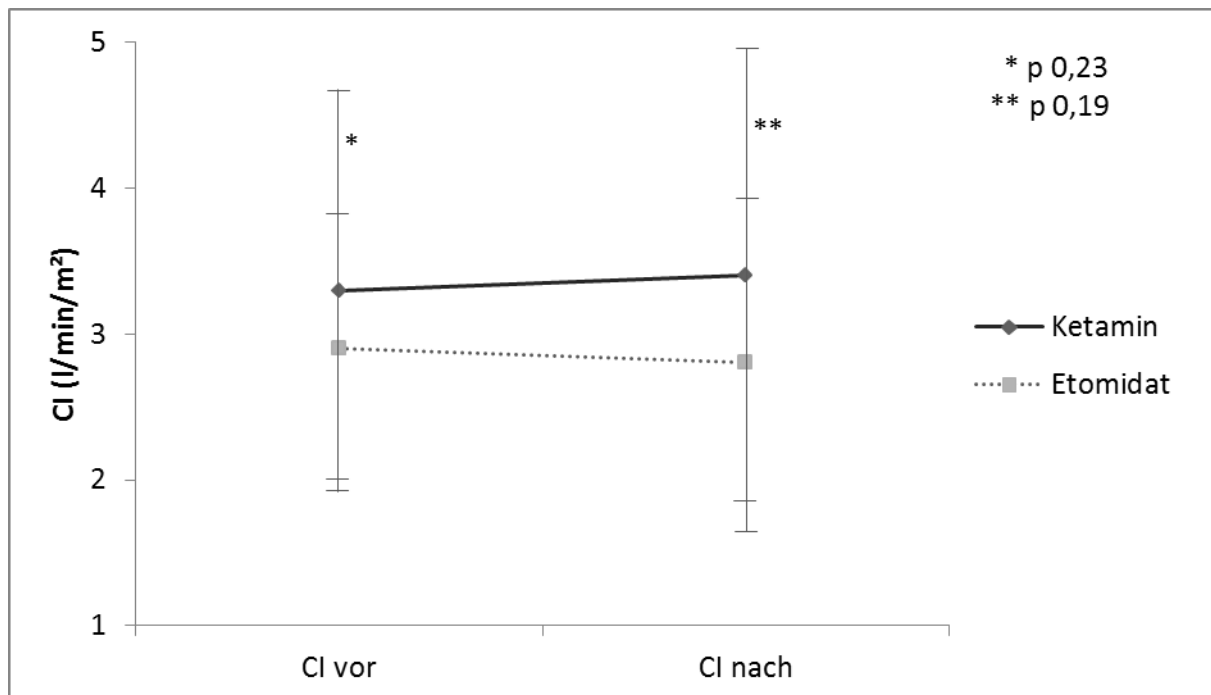


Abbildung 12: Herzindex (CI) vor und nach Intubation (n=40)

3.7. Schlagvolumenindex = SVI vor und nach Intubation

Der Schlagvolumenindex wies in der Ketamin-Gruppe bereits einen höheren Ausgangswert auf, als in der Etomidat-Gruppe (K $31,3 \pm 10,2 \text{ ml/m}^2$ vs. E $29,3 \pm 10,5 \text{ ml/m}^2$, Normbereich: $30\text{-}65 \text{ ml/m}^2$). Nach erfolgter Intubation kam es zu einer weiteren Steigerung des SVI in der Ketamin-Gruppe, während die Etomidat-Gruppe eine Verschlechterung aufwies (SVI: K $32,5 \pm 13,3 \text{ ml/m}^2$ vs. E $26,8 \pm 10,4 \text{ ml/m}^2$). Das Schlagvolumen reduzierte sich in der Etomidat-Gruppe, nach der Intubation, auf 45 ml. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 13 dargestellt.

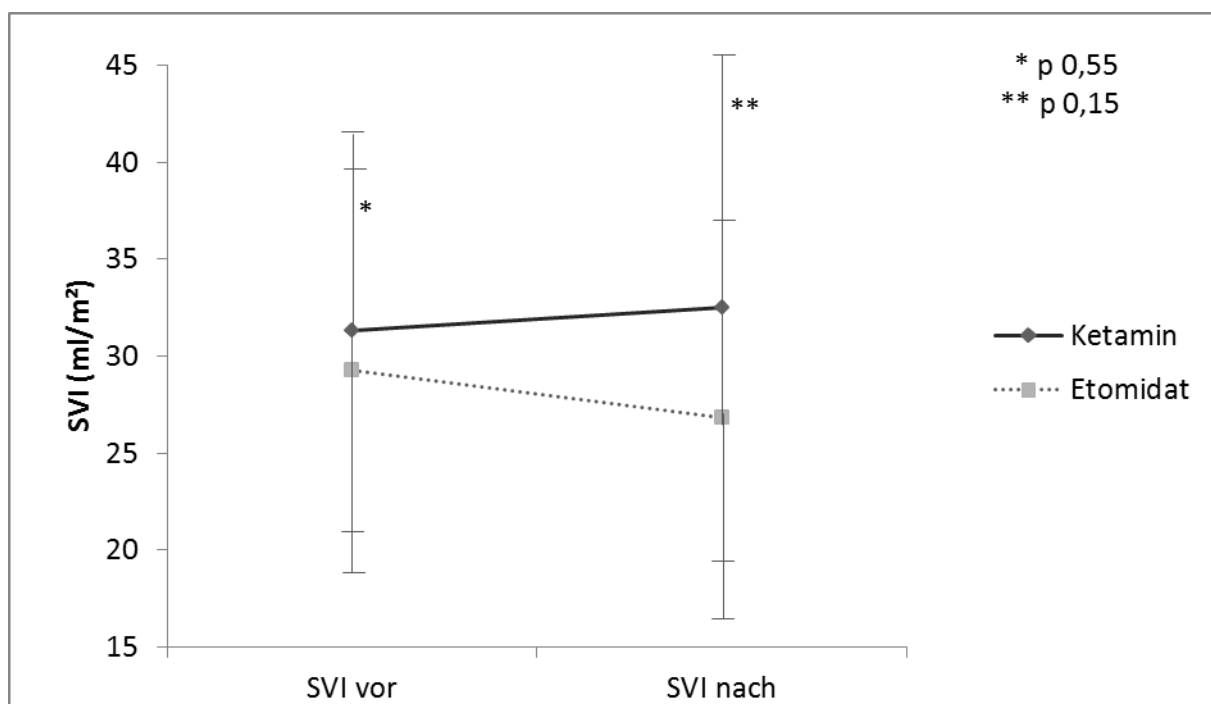


Abbildung 13: Schlagvolumenindex (SVI) vor und nach Intubation (n=40)

3.8. Komplikationen

In der Ketamin-Gruppe traten Komplikationen, wie initiale Fehlintonationen (n=5), starke Blutdruckabfälle (n=3), und Aspiration im Rahmen der Intubation (n=1) auf.

In der Etomidat-Gruppe zeigten sich hingegen dramatische Blutdruckabfälle während der Intubation (n=4). Weitere Komplikationen waren initiale Fehlintonationen (n=3), generalisierter Krampfanfall nach Etomidatapplikation (n=1) und erschwerte Intubationsbedingungen aufgrund HWS-Metastasen mit anliegendem Stiff-Neck und kurzzeitiger Reanimation (n=1).

Trotz dieser Komplikationen konnten alle Patienten erfolgreich intubiert werden.

4. Diskussion

Etomidat ist heutzutage immer noch eines der am häufigsten verwendeten Sedativa bei unkomplizierten Intubationen – sowie bei der RSI. Wegen der reversiblen Hemmung der 11- β -Hydroxylase kann jedoch eine Nebenniereninsuffizienz hervorgerufen werden.¹³²⁻¹³⁴ Dadurch steigt das Risiko bzw. die Mortalität bei septischen Patienten.¹³⁵⁻¹³⁷ Aufgrund seiner nur im geringen Maße kardiodepressiven Wirkung, wird Etomidat normalerweise bevorzugt bei kardial vorerkrankten Patienten angewandt.²⁶ Befürworter der Einzeldosis von Etomidat, sind der Meinung, dass die erhöhte Sterblichkeit nicht durch das Medikament selbst, sondern durch die schwere der Erkrankung verursacht wird. Andere hingegen glauben, dass das Medikament selbst den Schaden und die damit verbundene Mortalität hervorruft.¹³⁴

In der vorliegenden Studie sollte gezeigt werden, welche Wirkung die beiden Narkotika (Etomidat und Ketamin) auf die Kreislauftsituation und den Noradrenalinverbrauch bei septischen Patienten haben. Durch die Messungen mittels invasiver Blutdruckmessung (IBP) und USCOM® soll dieses auf unterschiedliche Weise evaluiert werden.

In beiden Gruppen wurden die Intubationen und die Untersuchung mittels USCOM® gleichermaßen durchgeführt. Sowohl Etomidat und Ketamin wurden als Bolus verabreicht, so dass die Patienten keine kontinuierliche Gabe erhielten.

Etomidat aber auch Ketamin scheinen bei der Narkoseeinleitung optimale Sedativa mit schnellem Wirkungseintritt zu sein.³³ Die Daten dieser Arbeit zeigen jedoch, dass gerade auch septische Patienten im Rahmen einer RSI mit Etomidat deutlich kreislaufinstabil werden können. Bei diesem septischen Patientengut stellt Ketamin eine mögliche Alternative zu Etomidat dar. Da dadurch unter anderem potentielle klinische Nebenwirkungen, wie z.B. die Hemmung der 11- β -Hydroxylase und die damit verbundene Nebennierenrindeninsuffizienz, vermieden werden können und somit eine stabilere Herz-Kreislauftsituation erreicht werden kann.⁴⁶

4.1. Sepsis

In der vorliegenden Studie weisen alle Patienten die Kriterien einer Sepsis auf. Da die Sepsis immer noch mit einer Letalität von 55% einhergeht und bei Organversagen sogar 70% und mehr aufweist, ist schnelles Handeln eminent wichtig. Der Pathomechanismus wurde in Punkt 1.3. bereits beschrieben. Während der Sepsis kommt es zu einer reflektorischen Erhöhung der endogenen Katecholaminfreisetzung. Gleichzeitig fällt der periphere Gefäßwiderstand, aufgrund des Wirkungsverlustes gegenüber den endogenen und exogenen Katecholaminen.¹³⁸ Durch die zytokinvermittelte Reaktionen kommt es zu einer gesteigerten Aktivierung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase, die durch Hypoxie und/oder systemische Entzündungsreaktionen zusätzlich stimuliert werden kann.^{139, 140} Die Folge ist eine Hypotonie, die bei schweren Verläufen meist nicht durch eine gesteigerte Katecholamingabe verbessert werden kann.¹⁴¹ Sowohl Etomidat als auch Ketamin wirken auf unterschiedliche Weise auf die NO-Synthase-Aktivität.

1996 untersuchten Galley et al. Rattenhirnen und verglichen die Wirkung von 4 Anästhetika auf die Stickstoffmonoxid-Synthase-Aktivität. Die Enzymaktivität wurde nach Verabreichung unterschiedlicher Mengen der Anästhetika, u.a. Etomidat, gemessen, welches einen Rückgang der NO-Synthase-Aktivität verursachte.¹⁴²

Shimaoka et al. führten 1996 eine Versuchsreihe an Makrophagen von Mäusen durch. Die Zellen wurden für 18 Stunden unter Stimulation mit Lipopolysacchariden und Interferon- γ oder mit Lipoteichonsäure und Interferon- γ inkubiert. Es wurde gezeigt, dass durch die Verabreichung von Ketamin die NO-Produktion durch aktivierte Makrophagen reduziert werden konnte.¹⁴³

Chen et al. berichteten 2005 in einer Studie mit menschlichen Nabelschnurvenen über eine dosisabhängige Reduzierung der NO-Biosynthese durch Ketamin. Ihre Versuchsreihe bestand aus 3 unterschiedlichen Ketamin-Konzentrationen (1-100-1000 μmol), mit denen die Endothelzellen der Nabelschnurvene bebrütet wurden. Des Weiteren beschrieben sie auch, dass die Hemmung der NO-Biosynthese durch einen posttranslationalen Rückgang der endothelialen NO-Synthase-Aktivität, aufgrund einer intrazellulären Calcium-Reduktion, zurückzuführen ist. Dies hatte einen Anstieg des mittleren arteriellen Drucks (MAP) zur Folge.¹⁴⁴ Somit zeigte sich, dass Ketamin die vasodilatorische Wirkung von NO, durch Inhibition der NO-Freisetzung, vermindern kann und einen positiven Effekt auf die refraktäre Hypotonie bei

septischen Patienten ausübt. Da in der vorliegenden Studie keine laborchemischen Testverfahren durchgeführt wurden, um die NO-Synthase-Aktivität zu bestimmen, und somit keine definitiven Rückschlüsse auf das genaue Wirkungsprofil von Etomidat und Ketamin beim Menschen zu machen sind, wären Folgestudien erforderlich. Die Ergebnisse dieser Studie liefern aber Hinweise, dass Ketamin als Narkotikum zu einer besseren hämodynamischen Stabilität bei septischen Patienten führt und somit die Theorie der obengenannten Hemmung der NO-Freisetzung unterstützt.

4.2. Antiinflammatorische Wirkung

Bei einer Sepsis dringen Mikroorganismen in den Körper ein und führen zu einer Dysbalance der pro- und antiinflammatorischen Prozesse. Es kommt zu überschießenden Entzündungsreaktionen und zur Ausschüttung von Zytokinen (v.a. IL-6, TNF- α und IL-1). Diese Zytokine bewirken eine gesteigerte Aktivierung der Adenosintriphosphat-sensitiven Kaliumkanäle¹⁴⁵ und, wie bereits oben erwähnt, eine Aktivierung der NO-Synthase.¹³⁹ Diese Stoffe sind maßgeblich an der organschädigenden Wirkung der Sepsis beteiligt. Einige Medikamente, unter anderem auch Etomidat und Ketamin, haben möglicherweise Einfluss auf diese biochemischen Abläufe.

Die zum Teil antiinflammatorischen Effekte der verschiedenen Medikamente könnte man sich zu Nutzen machen, um eine positive Modulation der systemischen Entzündungsreaktionen zu erzielen. So könnte man bereits zu Beginn der Behandlung, mit der Wahl des richtigen Hypnotikums, der Sepsis in einem gewissen Maße entgegenwirken.

Larsen et al. beschrieben 1998 bereits eine antiinflammatorische Wirkung von Etomidat. In einer Studie mit kultivierten Vollblutproben wurde konzentrationsabhängig die Wirkung von Etomidat auf die spontane und endotoxinstimulierende Freisetzung von Zytokinen untersucht. Es zeigte sich ein vermehrter Anstieg des Interleukin-10 und eine inhibierende Wirkung auf die Freisetzung des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten.¹⁴⁶

An insgesamt 16 Probanden konnte bei den Untersuchungen von Jameson et al. ein deutlicher Anstieg des postoperativen Interleukin-6-Spiegels festgestellt werden. Bei 8 Probanden erfolgte die Einleitung mittels Etomidat, bei der Kontrollgruppe wurde Thiopental verabreicht. Erwartungsgemäß wies die Etomidat-Gruppe eine geringere Cortisolproduktion auf als die Kontrollgruppe.¹⁴⁷

Eine Studie von Watt et al. zeigte bereits, dass bei polytraumatisierten und maschinell beatmeten Patienten unter Etomidatnarkose die Sterblichkeit deutlich zunahm. In der retrospektiven Untersuchung mit 428 Patienten, betrug die Mortalität 28% bei den Patienten, die eine Sedierung mit Morphin und/oder Benzodiazepine erhielten und 77% bei denen, die Morphin- und Etomidat appliziert bekamen. Die Autoren wiesen so einen Zusammenhang zwischen der Etomidatverabreichung und der Nebennierenrindeninsuffizienz, sowie der daraus resultierenden inhibierenden Wirkung auf die Cortisolproduktion, nach.¹⁴⁸

In zahlreichen Studien und in-vitro Experimenten, an Menschen oder an Tieren, konnte eine antiinflammatorische Wirkung von Ketamin beobachtet werden.

Kawasaki et al. führten eine in-vitro-Untersuchung an humanem Vollblut durch. Die Blutproben erhielten unterschiedliche Dosen an Ketaminkonzentrationen und wurden mit Staphylokokken-Enterotoxin B stimuliert. Nach 6-stündiger Inkubation wurden konzentrationsabhängig deutlich erniedrigte IL-6- und IL-8-Konzentrationen, sowie TNF- α -Werte festgestellt. Allerdings waren sehr hohe Ketaminkonzentrationen nötig, die die für den Menschen anwendbare Konzentration deutlich überschritten.¹⁴⁹

Bei einer klinischen Studie an 31 Patienten, die elektiv einen koronaren Bypass erhielten, konnten Roytblat et al. zeigen, dass unter Zugabe von 0,25 mg/kg Ketamin bei der Narkoseeinleitung bereits unmittelbar nach Verabreichung, die Erhöhung des IL-6-Serumspiegels deutlich unterdrückt wurde. Sogar 7 Tage nach der Operation waren die IL-6-Serumspiegel signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe.¹⁵⁰

Vor allem in tierexperimentellen Studien konnte eine deutlich bessere Überlebensrate unter einer frühzeitigen Ketamingabe gezeigt werden als bei späterer Verabreichung. Shaked et al. applizierten insgesamt 60 Ratten *Escherichia coli* und erzeugten so eine Sepsis. Jeder Ratte wurde 5 Minuten und 2 Stunden nach der *E.coli* Beimpfung 50 mg/kg Ketamin (n=30) bzw. Kochsalzlösung (n=30) verabreicht. In regelmäßigen Abständen wurden die IL-6- und TNF- α -Konzentrationen gemessen. Zum einen zeigte sich, dass die frühere Gabe (5 Minuten) von Ketamin die Überlebensrate erheblich verbesserte (57% vs. 27%) und zum anderen dass die Ketamin-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigte IL-6- und TNF- α -Serum-Spiegel aufwies.¹⁵¹

In der Studie von Ward et al. 2011 wurde männlichen Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 220 g eine intraperitoneal verabreichte Singledosis mit Ketamin in unterschiedlichen Dosierungen (1, 7 oder 70 mg/kg) oder Kochsalzlösung injiziert. Nach 1

Stunde wurde eine Lipopolysaccharid- (20 mg/kg) oder Kochsalzlösung verabreicht. 5 Stunden danach untersuchte man das Serum auf inflammatorische Reaktionen. Es zeigte eine Erhöhung verschiedener Interleukine (IL-6, IL-10, IL-1- α und - β), TNF- α und Interferon- γ , wobei Ketamin dosisabhängig diese Wirkung abschwächen konnte. Bei einer weiteren Untersuchung wurde männlichen Ratten Ketamin (7 mg/kg) oder Kochsalzlösung, 1 Stunde vor einem traumatisch zugefügten Schädel-Hirn-Trauma, appliziert. Das Gehirn wurde 1 und 6 Stunden nach der Verletzung entnommen und auf ein Hirnödem und Zytokinproduktion untersucht. In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass diese Verletzung einerseits zu einem Anstieg von IL-6, IL-10, IL-1- α und - β und TNF- α führte und ebenso ein Hirnödem verursachte. In der Ketamin-Gruppe zeigte sich jedoch nur eine minimale Auswirkung auf die traumatisch verursachten Entzündungsparameter.¹⁵²

Bei einer Untersuchung an 19 gesunden Stuten (9 in der Ketamin-Gruppe, 10 in der Kochsalz-Gruppe), die 30 ng/kg Lipopolysaccharide 1 Stunde nach der kontinuierlichen Gabe von Ketamin oder Kochsalzlösung erhielten, wurden die klinischen und laborchemischen Reaktionen (u.a. TNF- α , Thromboxan B₂) untersucht, dokumentiert und quantifiziert. Alcott et al. beschrieben in der Ketamin-Gruppe eine vorübergehende Erregung während der Bolus-Gabe ($P < 0,05$) und 1 Stunde nach Beendigung der Verabreichung. 8 und 24 Stunden nach der Lipopolysaccharid-Gabe war eine höhere neutrophile Leukozytose in der Ketamin-Gruppe zu beobachten. Nach 1,5 Stunden erreichte das Plasma-TNF- α und nach 1 Stunde Thromboxan B₂ seinen Höhepunkt. In beiden Gruppen konnten aber keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.¹⁵³

Durch die genannten Studien ist eine antiinflammatorische Wirkung von Ketamin durch die geringere Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine, wie z.B. TNF- α , IL-6 und IL-8, anzunehmen. Aus diesen Gründen könnte Ketamin eine gute Option zur Narkoseeinleitung bei septischen Patienten, anstelle des ansonsten gerne verwendeten Etomidat, sein. Für die Untersuchung der eigenen Studie wurden keine Interleukin-Konzentrationen abgenommen, dies stellt einen möglichen Kritikpunkt an dieser Arbeit dar. Es könnte eine prognostische Schlussfolgerung damit erreicht werden, aber eine Konsequenz in der Therapie würde sich daraus nicht ergeben. Unter diesen Gesichtspunkten könnten bei gezielter wissenschaftlicher Fragestellung weitere Untersuchungen, ggf. in tierexperimentellen Studien, folgen.

4.3. Hämodynamik: Wirkung auf den mittleren arteriellen Druck (MAP), Herzfrequenz (HF) und SVI (Schlagvolumenindex)

In der vorliegenden Arbeit wurden die hämodynamischen Parameter der Patienten mittels Blutdruck- und Herzfrequenzmessung aufgezeichnet. Die Herzfrequenz konnte über ein dauerhaft abgeleitetes Elektrokardiogramm gemessen werden und ließ so eine ständige Kontrolle zu. Der MAP (bzw. systolischer und diastolischer Blutdruck) konnte nach vorangegangener Punktion der Arteria radialis und Anschluss eines arteriellen Messsystems kontinuierlich gemessen werden.

Unter anderem diente das ultraschall-basierende USCOM®-Verfahren zur Messung der Herzfrequenz, des Cardiac Outputs, des Schlagvolumenindex, des Herzindex (CI) u.v.m. und erlaubte somit Rückschlüsse der Medikamentenwirkung auf die Hämodynamik während der Einleitungsnarkose und der Intubation.

Im zeitlichen Verlauf kam es in beiden Gruppen zu einer minimalen, nicht signifikanten Zunahme der Herzfrequenz (HF vor RSI, K 104 vs. E 107 Schläge/Minute und HF nach RSI, K 115 vs. E 113 Schläge/Minute).

Es wird immer wieder darüber diskutiert, welches Narkotikum das bestmögliche für die RSI sei. Es sollte optimale Intubationsbedingungen schaffen, frei von Nebenwirkungen sein, die sich auf das Herz-Kreislaufsystem oder das Atemwegssystem auswirken können und außerdem keinen negativen zerebralen Effekt aufweist.

Walls et al. postulierten im Jahr 2000, dass Etomidat „das Mittel zur Wahl für eine Notfallintubation“ sei.¹⁵⁴

Etomidat wird aufgrund seiner kurzen Wirkungsdauer, des schnellen Wirkungseintritts und der großen therapeutischen Breite gerne bei Intubationen angewandt. Durch Vorteile wie hämodynamische Stabilität, fehlende Atemdepression und zerebrale protektive Eigenschaften findet Etomidat vermehrt Anwendung im Rahmen der RSI.^{155, 156} In den Vereinigten Staaten ist Etomidat eines der am häufigsten angewandten Narkotika bei RSI-Einleitungen.³⁰ Studien von Oglesby et al., zeigten, dass Etomidat aufgrund seiner hämodynamischen Stabilität und der geringen kardialen Belastung ein geeignetes Medikament für kardial eingeschränkte und hypovolämische Patienten sei.³²

Woodard et al. führten eine retrospektive Studie an Traumapatienten durch. Es konnten 56 der 66 Patientendaten, die Etomidat für die RSI erhielten, vollständig ausgewertet werden. Sie fanden heraus, dass der mittlere systolische Blutdruck keine signifikante Veränderung zeigte und dass kein Patient eine Intervention aufgrund eines Hypotonus benötigte. Die Herzfrequenz änderte sich nicht im Vergleich vor- und nach Intubation.¹⁵⁷

Zu Beginn der Einleitung lag, in der eigenen, vorliegenden Studie der arterielle Mitteldruck in der Etomidat-Gruppe bei 88 mmHg. Nachdem für alle Patienten einheitlich eine Etomidatgabe von 0,2 mg/kg appliziert wurde, sank der arterielle Mitteldruck auf 75 mmHg, was einer Abnahme um 14,8% entspricht. Der systolische Blutdruck nahm um 17,3% und der diastolische Druck um 10,7% ab. Wie schon in anderen Studien gezeigt wurde, kam es auch in der eigenen Studie nicht zu einer reflektorischen Steigerung der Herzfrequenz, trotz des leichten Blutdruckabfalls. Zu Beginn betrug das Schlagvolumen 50 ml und nahm im Verlauf um 10% ab. Der Schlagvolumenindex lag initial bei 29,3 ml/m² und fiel nach Intubation auf 26,8 ml/m² ab. Die Etomidat-Gruppe ging mit einem niedrigeren SVI in die Einleitung, als die Ketamin-Gruppe und sank im Verlauf noch weiter. So zeigt sich hier, dass es unter Etomidat, gerade bei septischen Patienten, zu einer weiteren Abnahme des Blutdrucks kam.

Limitierend bei diesen Beobachtungen muss die geringe Patientengröße in Betracht gezogen werden, da individuelle Kreislaufrschwankungen stärker ins Gewicht fallen können. Dementsprechend könnten weitere Studien mit Patienten ohne septisches Krankheitsbild berücksichtigt werden, um die hämodynamischen Auswirkungen, v.a. SVI und MAP, abschließend beurteilen zu können. Dennoch konnte in den eigenen Ergebnissen gezeigt werden, dass der Abfall des SVI und des MAP in enger Korrelation mit dem verabreichten Medikament (Etomidat) steht, da in der Ketamin-Gruppe das gleiche Patientengut eine Zunahme des SVI zeigte.

Dewhirst et al. Berichteten 2012 über 2 schwerkranke Patienten (25-jähriger Mann, 11-jähriges Mädchen) die eine Bradykardie mit nachfolgender pulsloser elektrischer Aktivität bzw. Asystolie nach der RSI-Einleitung mit Ketamin erlitten (Mann: 2 mg/kg, Mädchen: 2,4 mg/kg). Daraufhin postulierten Dewhirst et al. eine weitere Überprüfung und ein Überdenken bei der Verwendung von Etomidat und Ketamin.¹⁵⁸ Da die verabreichten Dosen über den Empfehlungen des Herstellers lagen und Kinder in der eigenen Studie ein

Ausschlusskriterium darstellten, ist ein Vergleich mit den hier vorliegenden Daten erschwert möglich. Ebenso kann die sympathomimetische Wirkung von Ketamin bei Patienten mit erschöpften Katecholaminspeichern verringert bzw. aufgehoben sein.¹⁵⁸

Dies zeigte sich in der eigenen Arbeit jedoch nicht.

In vielen Studien wurde bereits das hämodynamische Verhalten von einer Ketamin/Midazolam Narkose diskutiert.^{82, 159, 160} Ebenso konnte berichtet werden, dass unter einer Ketamin-Mononarkose Herzfrequenz, Schlagvolumen und Blutdruck anstiegen. Zudem kam es auch zu einer Erhöhung des peripheren und pulmonalen Gefäßwiderstandes und zu einer Erhöhung des linksventrikulären Füllungsdrucks.¹⁶⁰

Bereits 1965 beschrieben Domino et al. die sympathomimetische Wirkung von Ketamin. Dies zeigte sich unter anderem in einem Blutdruckanstieg und einer Erhöhung der Herzfrequenz.¹⁶¹

Bei einer Studie von Spotoft et al. mit Patienten, die an Herzklappenfehler litten, wurden ebenfalls Kreislaufreaktionen, nach Applikation von Ketamin, beobachtet. Die Untersuchung bestand aus 6 Patienten (3 Männer und 3 Frauen) mit Aorten- oder Mitralklappenfehlern. Der präoperative Mittelwert des kardialen Index (CI) lag bei 2,5 l/min/m². Alle erhielten bei der Einleitung 2 mg/kg Ketamin, welches über einen Zeitraum von 20-30 Sekunden verabreicht wurde. Nach erfolgter Intubation wurden die Herz-Kreislaufvolumina gemessen. Es stellte sich heraus, dass im kardialen Index keine nennenswerte Veränderung stattfand, jedoch ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz, des arteriellen Blutdrucks, des linksventrikulären Schlagarbeitsindex und des pulmonalarteriellen Drucks zu sehen war. Der pulmonale Gefäßwiderstand stieg um mehr als 150% an. Daraus resultierte für die Wissenschaftler, dass Ketamin eine starke Auswirkung auf das Myokard hat, mit einer nicht wünschenswerten Myokarddehnung.¹⁶²

Ebenso berichteten Tarnow et al. bei einer Studie mit 18 Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung litten, dass unter einer Monoanästhesie mit 1,5 mg/kg Ketamin die Herzfrequenz um 30% zunahm. Des Weiteren kam es zu einer Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks um 37%, des pulmonalarteriellen Mitteldrucks um 165%, des peripheren Gefäßwiderstands um 50%, der linksventrikuläre Füllungsdruck stieg um 230% und der pulmonale Gefäßwiderstand um 100% an. Durch Anstieg der Herzleistung nahm auch der Sauerstoffbedarf des Herzens um 66% zu. Bei der Patientengruppe, die zuvor eine Gabe von

0,01 mg/kg Flunitrazepam erhielt, waren die oben genannten Reaktionen entweder nicht oder nur gering zu beobachten.¹⁶³

Bei Untersuchungen an Hunden konnte gezeigt werden, dass die Herzleistung nach Verabreichung von 10 mg/kg Ketamin, deutlich anstieg (27%). Ebenfalls kam es zu einer Erhöhung des linksventrikulären Drucks (31%) und der Herzfrequenz, sowie zu einer Abnahme des totalen peripheren Widerstandes (40%). Durch die vermehrte Arbeit und höheren Volumina des Herzens kam es zudem zu einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs.¹⁶⁴

Die Kombination von Diazepam mit Ketamin zeigte in vielen Studien konstante Kreislaufverhältnisse. Jackson et al. führten Untersuchungen an insgesamt 14 Patienten durch, die am offenen Herzen (Bypass oder Klappenersatz) operiert wurden. 8 Patienten erhielten ausschließlich Diazepam. Dort zeigte sich eine deutliche Abnahme des mittleren arteriellen Drucks. Bei den restlichen Patienten zeigte sich nach Verabreichung von Ketamin plus Diazepam keine Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks oder der Herzfrequenz.¹⁶⁵

In einer weiteren Studie belegte Doenicke et al. 1992, dass es bei einer Kombination von Ketamin und Midazolam (zur Prämedikation) zu keinem bedeutsamen Anstieg des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz kam.^{52, 166} Dies zeigte, dass durch die Kombination von Midazolam mit Ketamin die sympatho-adrenergen Effekte unterdrückt werden können.

Auch Zsigmond et al. konnten bei herzchirurgischen Patienten eine hämodynamische Stabilität, durch die zusätzliche Gabe von Midazolam bei Ketaminapplikation, nachweisen. Da, wie schon mehrmals erwähnt, Ketamin durch seine vasokonstriktive Wirkung zu einer Steigerung des arteriellen Blutdrucks, sowie der Herzfrequenz und des Cardiac Outputs führt, kann diese Wirkung durch die Gabe von Midazolam besser kontrolliert werden.¹⁶⁷

Wie in den oben genannten Arbeiten von Zsigmond, Doenicke und Jackson et al. konnte auch in der eigenen Arbeit nach Gabe von 1,5 mg/kg Ketamin und 2-4 mg Midazolam nur ein leichter Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Mitteldrucks beobachtet werden. Die Herzfrequenz nahm lediglich um 10,5% zu und der arterielle Mitteldruck gerade mal um 1,3%. Auch stieg der Schlagvolumenindex minimal an (vor RSI 31,3 ml/m², nach RSI 32,5 ml/m²). Es konnte somit kein wesentliches kreislaufdepressives Verhalten unter einer Ketamin/Midazolam Narkose beobachtet werden. Dies zeigt, dass durch zusätzliche Verabreichung von Midazolam eine stabilere Kreislagsituation erreicht werden kann und der

starke sympathomimetische Effekt des Ketamins verringert wird. Tarnow et al. beschrieben in ihrer Studie einen Anstieg des Schlagvolumens.¹⁶⁰

Diese Wirkung ist auch in der eigenen Studie zu beobachten. Im Vergleich zur Etomidat-Gruppe startete die Ketamin-Gruppe bereits mit höheren Schlagvolumina zu Beginn der Einleitung. Diese Volumina zeigten keine signifikanten Veränderungen während der Intubation, was für die Anwendung von Ketamin spricht. Bei septischen Patienten fällt normalerweise der systemische Widerstandsindex (SVRI) ab. Unter der Ketaminnarkose stieg der SVRI deutlich an, während dieser bei der Etomidat-Gruppe absank (SVRI vor RSI: K 2098 dyn·s·cm⁻⁵/m² vs. E 2925 dyn·s·cm⁻⁵/m²; SVRI nach RSI: K 2312 dyn·s·cm⁻⁵/m² vs. 2813 dyn·s·cm⁻⁵/m²). Unter den beiden verwendeten Medikamenten stellt, bei septischen Patienten, Ketamin dasjenige mit dem niedrigsten kardialen Risiko dar.

Es kann festgehalten werden, dass in dieser Studie unter Berücksichtigung der limitierenden Vergleichbarkeit der anderen Studien, Ketamin eine kreislaufstabilisierende Auswirkung, v.a. bei septischen und hämodynamisch instabilen Patienten, hat. Etomidat besitzt normalerweise eine geringe kardiodepressive Wirkung und bewirkt eine hohe Kreislaufstabilität (siehe Punkt 2.1.). Diese Eigenschaften konnten hier nicht belegt werden. Es wurde gezeigt, dass bei septischen Patienten unter einer Etomidat-Einleitung lediglich die Herzfrequenz konstant stabil blieb. Des Weiteren weisen die restlichen vorliegenden Parameter (siehe Tabelle 3) darauf hin, dass Etomidat einen negativen Effekt auf die hämodynamische Stabilität bei septischen Patienten besitzt. Eine Validierung dieser Ergebnisse, könnte durch weitere Untersuchungen an einem größeren Kollektiv untersucht werden. Jedoch ist auch denkbar, dass andere Störfaktoren, wie z.B. das unterschiedliche Alter, verschiedene Krankheiten, Vorerkrankungen und das Körpergewicht, die Herzvolumina beeinflussen und es zu Schwankungen in der Pathophysiologie des Herzens kommen kann. Daraus resultierend sind die Ergebnisse erschwert vergleichbar.

4.4. Herzindex = CI

Da das Herz-Kreislaufsystem durch die Gabe von Etomidat im Vergleich zu anderen Anästhetika nicht so sehr beeinflusst wird, nehmen das Herzzeitvolumen (CO) und somit auch der kardiale Index (CI) nur geringfügig zu. Dies lässt sich durch das leichte Absinken des peripheren Widerstandes und der Abnahme des mittleren Aortendrucks erklären. Ein Abfall des Herzzeitvolumen um 13%, kann bei kardial vorgeschädigten Patienten auftreten.¹⁶⁸

Bei einer Untersuchung mit Rhesusaffen stellten Fanton et al. im Jahre 2000 fest, dass unter anderem das Herzzeitvolumen nach Etomidatgabe minimal absank. Den Affen wurde Propofol oder Etomidat verabreicht und im Anschluss wurden die Herzvolumina bis zu 30 Minuten nach Gabe gemessen. Es kam zu einem signifikanten Abfall des MAP, der Herzfrequenz und der Kontraktilität des Herzens, sowohl in der Etomidat- als auch in der Propofol-Gruppe. Die Autoren vermuteten diese Reaktionen aufgrund des Absinkens der Herzfrequenz und der möglicherweise negativen inotropen Wirkung.¹⁶⁹

In einer Studie von Xu et al. mit 100 älteren Patienten oder Patienten im hämorrhagischen Schock (ASA II-III), die einen chirurgischen Eingriff erhielten, wurde die Hämodynamik unter Verabreichung von Etomidat untersucht. Herzzeitvolumen, Herzfrequenz, Schlagvolumen und MAP wurden mittels der thorakalen elektrischen Bioimpedanz (TEP) vor der Einleitung, 1, 2, 3 Minuten nach Etomidatapplikation und 3 Minuten nach erfolgreicher Intubation gemessen. Es kam zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens, der Herzfrequenz und des MAP 3 Minuten nach Intubation. Im Verlauf der Narkose kam es teilweise zu einer Zunahme um 20% von den Ausgangswerten.¹⁷⁰

Wie bereits oben beschrieben steigt unter Etomidatgabe das Herzzeitvolumen normalerweise an. In der eigenen Messung kam es aber, im Vergleich zu Xu et al., zu einer, allerdings nur marginalen Abnahme des CI um 3,4%. Die beiden durchschnittlichen CI-Werte liegen aber noch im Normbereich. Dieses ist evtl. durch die hyperdynamie Kreislaufsituation im Rahmen der Sepsis zu erklären (high-output failure).

Ebenso führt die Monoanästhesie mit Ketamin zu einer ausgeprägten sympathomimetischen Wirkung. In der Regel nimmt unter Ketamin, aufgrund der vorhanden Tachykardie und Vasokonstriktion, das Herzzeitvolumen zu. Durch diese Erhöhung entsteht ein positiver inotroper Effekt, der eine Steigerung des koronaren Blutflusses und eine Senkung des

koronaren Gefäßwiderstandes bewirkt.¹⁷¹ Durch die Gabe von Midazolam kann die Tachykardie und der daraus resultierende Anstieg des Herzzeitvolumens besser kontrolliert werden. Zsigmond et al. beschrieben diesen Effekt in ihrer Studie an Patienten mit höhergradigen Koronarstenosen. Die Stimulation des zentralen Sympathikus wurde durch die Kombinationsnarkose mit Ketamin und Midazolam reduziert, so dass es zu keinem Anstieg des Herzzeitvolumens, des arteriellen Blutdrucks oder einer Zunahme der Herzfrequenz kam.¹⁷²

In einer Studie von Sigtermans et al. wurde die Wirkung von Ketamin auf die Behandlung von Schmerzen und auf das Cardiac Output untersucht. 10 Männer und 10 Frauen erhielten eine 2 Stunden dauernde Ketamin-Infusion. Alle 15 Minuten wurde die Ketamindosierung erhöht, bis auf einen Höchstwert von 320 ng/ml. Es wurde das Herzzeitvolumen, Schmerzreize und -intensität gemessen. Das Herzzeitvolumen nahm um 40-50% zu.¹⁷³

Der sympathomimetische Effekt des Ketamins zeigte sich auch in der eigenen Studie. Trotz der Kombinationsnarkose aus Midazolam und Ketamin ist ein diskreter Anstieg des CI um noch 3,03% zu sehen. Dieser Anstieg fiel deutlich geringer aus, als in der oben zitierten Studie, was unter anderem an der geringeren Dosierung von Ketamin liegen kann. Bei kardial eingeschränkten und/oder katecholaminpflichtigen Patienten könnte diese Wirkung von Vorteil sein.

Zusammenfassend deutet sich in der eigenen Studie an, dass durch die richtige Wahl des Narkotikums (Ketamin), es zu einem höheren CI und folglich zu einem besseren Herzzeitvolumen und einer besseren kardialen Situation für den septischen Patienten kommen kann. Etomidat scheint, zumindest bei septischen Patienten, diesbezüglich von Nachteil für die RSI zu sein. Dennoch sollten diese Ergebnisse in weiteren Studien überprüft werden, um eine valide Aussage über den Gebrauch von Ketamin bei der RSI-Einleitung zu treffen.

4.5. Katecholamine

Bei Herzgesunden aber auch bei Patienten mit kompensierten Herzerkrankungen kommt es unter einer Etomidatnarkose selten zu Blutdruckabfällen. Eine Hypotonie ist häufiger bei älteren Patienten und Patienten mit Herzklappenfehler zu beobachten. Dort können die arteriellen Drücke bis zu 20% sinken, was häufig durch höhere Dosen an Katecholaminen kompensiert werden muss.¹⁷⁴ Wiederum postulierten Adams et al. und Flemming et al., dass Etomidat die geringste Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem unter den Narkotika habe und es dadurch zu weniger myokardialen Ischämien käme. Aus diesen Gründen sei Etomidat besonders geeignet für geriatrische Patienten.²⁹ Bei septischen Patienten ist ebenso ein vorsichtiger Umgang mit Etomidat geboten, da es zu einer Nebenniereninsuffizienz führen kann.³³ Diese negative Wirkung kann die Prognose des Patienten deutlich verschlechtern.

Choi et al. führten eine prospektive Beobachtungsstudie bei der Notfallintubation mit Midazolam und Etomidat durch. Bei 19,5% der Patienten, die mittels Midazolam eingeleitet wurden, kam es zu signifikanten Blutdruckabfällen, während es bei Etomidat gerade mal 3,6% der Fälle betraf. Bei 3 dieser Hypotoniepatienten kam es zu einem epileptischen Anfall während der Einleitung, so dass diese zusätzlich 20 mg Diazepam erhielten, was die Hypotonie verstärkt haben könnte.⁴⁴

Smith et al. benutzten bei insgesamt 34 Patienten zur RSI-Einleitung Etomidat. Alle 2 Minuten wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen. Bei Patienten, die einen initialen MAP von ≤ 80 mmHg hatten, nahm dieser im Durchschnitt um 6% ab, wohingegen Patienten, die einen MAP von > 80 mmHg hatten, sich keine weitere Reduktion des MAPs während der Intubation zeigte. Daraus schlossen die Autoren, dass Etomidat ein gutes und sicheres Medikament für die RSI sei.¹⁷⁵

In unserer Studie konnte die oben beschriebene hämodynamische Stabilität von Etomidat nicht beobachtet werden. Die Patienten benötigten zur Kreislaufstabilisierung relativ hohe Dosen an Katecholaminen. Im Durchschnitt erhielten die Patienten in der Etomidat-Gruppe initial sogar geringere Katecholamindosen (0,2 mg/h), als in der Ketamin-Gruppe. Im Zuge der Intubation mit Etomidat stieg der Katecholaminbedarf deutlich an. Trotzdem konnten, in wenigen Fällen, systolische Blutdruckwerte von unter 55 mmHg beobachtet werden.

Da Ketamin als razemisches Gemisch mit einem (S)- und einem (R)-Enantiomer vorliegen kann und so die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Adrenalin hemmt, kommt es zu geringeren kardiodepressiven Eigenschaften.¹⁷⁶ Lundy et al. untersuchten diesen Effekt an isolierten Aortenpräparaten von Kaninchen. Dabei zeigte sich, dass es durch (S)-Ketamin zu einer selektiven Inhibierung der extraneuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin und Adrenalin kam.¹⁷⁶

Für die sympatho-adrenergen Reaktion können auch noch weitere Ursachen gefunden werden. Als Grund für den Anstieg der Herzfrequenz, des arteriellen Drucks und des Herzzeitvolumens wird unter anderem der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin vermutet.¹⁷⁷ In diesem Zusammenhang wird auch oft die Aussage von Lundy et al. und Montel et al. diskutiert: „Ketamin hemmt cocainähnlich die Wiederaufnahme von Katecholaminen durch die Neuromembran“. ^{176, 178}

Auch Adams et al. konnten bei ihrer randomisierten, doppelblind Studie an 10 Probanden nachweisen, dass es 3-5 Minuten nach einmaliger Bolusgabe von Ketamin ((S)-Ketamin und Ketamin-Razemate) zu einem deutlichen Anstieg der Plasmakatecholamin-Konzentration kam. Die Konzentration von Adrenalin nahm innerhalb von 2 Stunden soweit ab, dass es die ursprünglichen Ausgangswerte erreichte. Die Noradrenalinwerte waren dagegen 2 Stunden nach Applikation noch nicht komplett auf das Ausgangsniveau gefallen.⁸³

Aufgrund der guten Steuerbarkeit von Midazolam hat sich dieses als Co-Medikament bei Ketamin, im Vergleich zu Diazepam, durchgesetzt.¹⁷⁹ Adams et al. untersuchten 1994 die Wirkung einer TIVA (totale intravenöse Anästhesie) mit Ketamin und Midazolam an 40 geriatrischen Patienten (Alter > 60 Jahre), bei elektiven orthopädischen Operationen. Insgesamt wurde 7 Mal Blut abgenommen. Die Katecholaminkonzentrationen stiegen bereits intraoperativ an und waren bei der Kontrollmessung am ersten postoperativen Tag noch nicht vollständig wieder auf ihre Ausgangswerte abgefallen.¹⁵⁹ Doenicke et al. verglichen die Wirkung von (S)-Ketamin, Ketamin-Razemat und (S)-Ketamin mit Midazolam an insgesamt 30 Männern bei operativen Eingriffen. Kontinuierlich wurden Herzfrequenz und Blutdruck aufgezeichnet. Plasmakatecholamine wurden insgesamt 8 Mal im Verlauf durch Blutabnahmen kontrolliert. Die Studie zeigte keine signifikanten Anstiege der Herzfrequenz und des Blutdrucks in der Ketamin/Midazolam-Gruppe, aber Anstiege von 46% und 48% in der Ketamin-Razemat und (S)-Ketamin-Gruppe. Ebenso stiegen die Plasmakatecholamine in den beiden Mono-Gruppen an, aber nicht in der Ketamin/Midazolam-Gruppe. Laut Doenicke

et al. verhindert Midazolam die zentral vermittelte sympathische Stimulation durch Ketamin. Aus diesem Grund sollte Ketamin bevorzugt mit Midazolam kombiniert werden um so eine stabile Hämodynamik zu erzielen.¹⁶⁶

In der vorliegenden Studie wurden keine Serumkatecholaminspiegel abgenommen. Die direkte Bestimmung im Plasma hätte möglicherweise präzisere Aussagen über die Wirkung der Katecholamine bei septischen Patienten geben können. Genauso gut hätte es dadurch aber auch zu Fehlinterpretationen, durch den erhöhten „Stressfaktor“, der initial exogen zugeführten Katecholaminen und/oder der Sepsis, kommen können. Die Ketamin-Gruppe wies im Vergleich zur Etomidat-Gruppe eine deutlich geringere Zunahme an extern zugefügten Katecholaminen auf. Wie bei den anderen Kombinationsnarkosen konnte in der eigenen Arbeit nach Gabe der Medikamente (Ketamin/Midazolam) ein minimaler Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks festgestellt werden. Aufgrund des sympathomimetischen Effektes von Ketamin, war nur eine geringfügige Erhöhung des Noradrenalinbedarfs nötig. Dadurch lag eine deutlich stabilere Kreislagsituation vor. In der eigenen Arbeit zeigen die Ergebnisse, dass die Patienten der Ketamin-Gruppe mit einer „schlechteren Hämodynamik“ (Noradrenalinwerte 0,45 mg/h) als die Etomidat-Gruppe (0,2 mg/h) in die Narkose starteten, jedoch während der RSI (Narkoseeinleitung bis 6-12 Minuten nach Intubation) deutlich kreislaufstabiler und mit einem nur geringen Anstieg des Katecholaminbedarfs blieben (K 1,06 mg/h vs. E 7,6 mg/h). Der geringere Noradrenalinbedarf in der Ketamin-Gruppe kann durch die, wie auch schon von Lundy et al. beschriebenen, Inhibierung der Wiederaufnahme von Noradrenalin, zu erklären sein, die bei Etomidat nicht zu finden ist. Dies scheint ein wichtiger und interessanter Aspekt für das Vorgehen der RSI bei septischen Patienten zu sein. Um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen Abfall der Plasmakatecholamine und der extern zugeführten Katecholaminen besteht, könnten weitere Studien folgen.

4.6. Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit soll noch auf folgende Limitation hingewiesen werden:

Größe der Stichprobe:

Bei dieser Pilotstudie ist die Größe der Stichprobe mit jeweils 20 Patienten verhältnismäßig klein. Aus diesem Grund könnte eine Erweiterung der Studie zur Sicherung der erhobenen Daten mit einer größeren Fallzahl erfolgen. Darüber hinaus wurden die Patienten abwechselnd, nicht randomisiert, den Medikamentengruppen (Etomidat oder Ketamin) zugeteilt.

Es konnten trotzdem wichtige und statistisch signifikante Kenntnisse in Bezug auf die Hämodynamik septischer Patienten gewonnen werden.

Beobachtungszeitraum der hämodynamischen Parameter:

Die hämodynamischen Parameter wurden ausschließlich unmittelbar vor und wenige Minuten nach erfolgreicher Intubation gemessen. Dieser Beobachtungszeitraum ist relativ kurz, so dass keine längerfristigen Auswirkungen oder Veränderungen der Hämodynamik durch die verabreichten Medikamente zu validieren sind. Die vorliegende Studie gibt trotz des kurzen Beobachtungszeitraums wertvolle Rückschlüsse auf die unmittelbare Auswirkung von Etomidat und Ketamin während der RSI. Es zeigt vor allem die ungünstige hämodynamische Auswirkung von Etomidat bei septischen Patienten.

USCOM®:

Für das USCOM®-Verfahren werden einige Voraussetzungen angenommen, deren Nichteinhaltung zu Limitationen führen kann.

Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche (AKÖF) per körpergrößen-abhängigem Normogramm

Wie beschrieben, wird der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT), und die sich daraus berechnende Aortenklappenöffnungsfläche, durch die Eingabe der Körpergröße des Probanden anhand eines körpergrößen-abhängigen Normogramms nach einer mathematischen Gleichung nach Nidorf ermittelt. Obwohl damit genaue Schätzungen der Klappendimensionen möglich sind, können bereits kleine Unstimmigkeiten zu signifikanten, systematischen Fehlberechnungen des CO führen. Dies liegt v. a. daran, da das Herzzeitvolumen sich mithilfe der Formel $HMV = \pi \times LVOT^2 / 4 \times VTI \times HF$, errechnet. Dies bedeutet, dass Fehler bei der Dimension des LVOT, sich erheblich potenzieren können, da dieser Parameter im Quadrat in die Berechnung des CO eingeht.

Trotz der grundsätzlich als zuverlässig einzuschätzenden Berechnung der AKÖF, muss daher das Potenzial für einen systematischen Fehler bei der Messung durch die Normogramm-basierte Annäherung in Betracht gezogen werden.

Pathologien des aortalen Ausflusstrakts

Im Falle von Stenosierungen und/oder Sklerosierungen der Aorta bzw. Aortenklappe kommt es einerseits zu stark erhöhten Spitzenflussgeschwindigkeit im Bereich der Stenose, was letztendlich die zugrunde gelegten Messwerte für das CO verfälscht. Wenn vom Untersucher keine korrigierten Werte eingegeben werden, kann es zusätzlich durch die automatische Berechnung durch das körpergrößenabhängige Normogramm zu fehlerhaften Werten des LVOT und der AKÖF kommen. Dieselbe Problematik besteht bei angeborenen oder erworbenen Herzklappenfehlern.

Anlotungswinkel

Die transthorakale Bestimmung des CO und SV per USCOM® ist abhängig von der Signalqualität des Dopplerflussprofils, und wie bei allen ultraschallbasierten Verfahren, kann das Ergebnis durch suboptimale Schallbedingungen beeinträchtigt werden. Dazu zählen im Allgemeinen, intrathorakale Luft sowie knöcherne, verkalkte Strukturen und, im Falle aller

dopplerbasierten Verfahren, ein inkorrekt er Anlotungswinkel des Schallkopfes zum Ausflusstrakt der Aorta bzw. der Pulmonalarterie. Dieser ist maßgeblich für die Qualität der Messung, da er die Spitzenflussgeschwindigkeit und somit das errechnete CO beeinflusst. Idealerweise sollten die Schallwellen parallel zum Blutstrom auftreten.

Das Ausmaß der Verfälschung des Messergebnisses bei suboptimaler Positionierung des Schallkopfs hält sich jedoch in Grenzen, da bei einem Winkel < 20 Grad der Fehler noch unter 6% liegt. Einflussfaktoren auf den korrekten Anlotungswinkel und damit das erhaltene Dopplersignal sind technische Limitationen des Dopplerverfahrens, anatomische Gegebenheiten des Patienten, die Lage des Patienten und die Lernkurve bzw. Erfahrungheit des Untersuchers.

Aus bisherigen Erfahrungen mit dem USCOM® ist bekannt, dass es in manchen Fällen nicht gelingt, ein ausreichend gutes Dopplersignal zu bekommen. Zugrunde liegen in diesen Fällen meist anatomische Gegebenheiten wie die Lage der Aorta, Verwachsungen nach Operationen oder Folgen einer Bestrahlungstherapie. Auch tracheotomierte und/oder beatmete Patienten sind schwierig zu untersuchen.

Obwohl die Erlernbarkeit der CO-Messungen per USCOM® im Vergleich zur Echokardiographie relativ einfach ist, muss die Lernkurve eines unerfahrenen Untersuchers in Betracht gezogen werden.

Andere Fehlerquellen beinhalten intrakardiale Shunts, Aorteninsuffizienz, Aortenaneurysmata und Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern.

4.7. Zusammenfassung, Ausblick

Septische Patienten, mit Indikation zur RSI-Einleitung, erhielten die Narkoseeinleitung mit Etomidat/Fentanyl oder Ketamin/Midazolam. Die Vitalparameter wurden zum einen anhand invasiver arterieller Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie und Elektrokardiogramm überwacht und zum anderen wurde das HZV mittels USCOM® erfasst. Ziel dieser Studie war es, ein möglichst sicheres, besser verträgliches und komplikationsarmes Verfahren für die RSI bei septischen Patienten zu finden. Dazu wurden Etomidat und Ketamin auf ihre hämodynamische Wirkungsweise und deren Auswirkung auf den Katecholaminbedarf, mittels USCOM®, untersucht.

Eine gute Alternative zur Überwachung des HZV, ist das USCOM®-System. Durch seine einfache Handhabung, sein nicht-invasives Verfahren und seine schnelle Erlernbarkeit, ist es eine sichere und risikoarme Variante auf Intensivstationen oder bei Notfallsituationen. Dadurch entstehen für den Patienten keine Risiken oder Komplikationen und die Messungen der einzelnen Parameter können so oft wie benötigt durchgeführt werden. Ebenso können weitere hämodynamische Parameter (wie z.B. SVI, SVR), schnell und ohne weiteren Zeitaufwand, gemessen werden, um dadurch eine bestmögliche Behandlung für den Patienten zu erreichen. Dies ist gerade bei Notfallsituationen eine wichtige Eigenschaft, bei denen die Messungen in einem engen Zusammenhang mit dem Patientenmanagement korrelieren. Darüber hinaus konnten die erhobenen Ergebnisse erkennen lassen, dass bei septischen Patienten unter einer Ketaminnarkose eine deutlich stabilere Hämodynamik erreicht wurde, als unter Etomidat. Ebenso zeigte der Noradrenalinverbrauch in dieser Studie aussichtsreiche Ergebnisse, um Ketamin als adäquate Alternative für Etomidat zu verwenden. Obwohl die Aussagekraft der Studie, durch ihre niedrige Fallzahl begrenzt ist, liefert sie wichtige Kenntnisse über die positive Auswirkung des Ketamins auf die Hämodynamik und einen niedrigeren Katecholaminverbrauch, insbesondere mit dem Wissen der fehlenden Nebennierensuppression bei septischen Patienten.

Da beide Medikamente Vor- und Nachteile aufweisen, sollten diese dennoch situativ angewandt und in weiteren Studien evaluiert werden.

5. Schlussfolgerung

Hintergrund:

Bei septischen Patienten ist es oft sehr schwierig, eine sichere und stabile Kreislauftsituation, sowie eine schnelle und ausreichende Überwachung der Herzvolumina zu erreichen. USCOM® stellt eine gute und sichere Möglichkeit zur Überprüfung des Herzminutenvolumens in Echtzeit dar. Es weist durch seine einfache Handhabung und nicht-invasiven Vorgehens, weniger Risiken im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren (z.B. PICCO®-Systems) auf.

Ketamin in Kombination mit Midazolam wird heutzutage selten bei Notfallintubationen angewandt, obwohl bekannt ist, dass es einen stabilisierenden Effekt auf die Hämodynamik ausübt. Aufgrund seines raschen Wirkungseintritts, seines geringen kardiodepressiven Verhaltens, ist Etomidat immer noch eines der am häufigsten angewandten Hypnotika bei der RSI. Etomidat weist eine reversible adrenale Insuffizienz mit einer gesteigerten klinischen Mortalität bei septischen Patienten auf. Im Gegensatz hierzu, konnte unter Ketamin eine sympathomimetische Wirkung und Reduktion der Mortalität gezeigt werden.

Patienten und Methoden:

Bei insgesamt 40 Patienten (Ketamin-Gruppe n=20 vs. Etomidat-Gruppe n=20) wurde 5 Minuten vor und 6-12 Minuten nach erfolgreicher RSI eine USCOM® Messung durchgeführt, so dass die Herzvolumina zeitnah protokolliert und ausgewertet werden konnten. Ebenso wurde der Noradrenalinbedarf vor und nach RSI dokumentiert.

Ergebnisse:

In der Etomidat-Gruppe zeigte sich ein geringerer Noradrenalinverbrauch vor Intubation und eine stabilere Kreislauftsituation (Etomidat: mittlerer Noradrenalinbedarf 0,2 mg/h, MAP 88 mmHg vs. Ketamin: mittlerer Noradrenalinbedarf 0,45 mg/h, MAP 75 mmHg; p(NA) 0,11; p(MAP) 0.07). Im Anschluss stieg der Noradrenalinbedarf in der Etomidat-Gruppe, im Vergleich zur Ketamin-Gruppe, signifikant an. Der maximale mittlere Noradrenalinbedarf lag

in der Etomidat-Gruppe bei 7,6 mg/h und in der Ketamin-Gruppe bei 1,06 mg/h (p 0,01). Nach Intubation war in der Etomidat-Gruppe der MAP bei 75 mmHg und in der Ketamin-Gruppe bei 76 mmHg (p 0,9). Dies zeigte eine deutlichere Blutdruckstabilität in der Ketamin-Gruppe, während es in der Etomidat-Gruppe zu einem Abfall des MAP kam. Die Herzfrequenz wies keine signifikante Änderung im Verlauf in den entsprechenden Medikamentengruppen auf (HF: Schläge/Minute vor RSI: E 107 vs. K: 104; p 0,67 und HF: Schläge/Minute nach RSI: E 113 vs. K 115; p 0,80).

Zusammenfassung:

Diese Pilotstudie zeigt, dass Ketamin bei einer Notfallintubation eine gute und sichere Alternative beim septischen Patienten darstellt. Somit konnte bei diesem Patientenkollektiv gezeigt werden, dass weniger kreislaufunterstützende Medikamente verabreicht werden mussten, obwohl in der Ketamin-Gruppe initial die Hämodynamik geringfügig schlechter war, als in der Etomidat-Gruppe. Ein weiterer positiver Effekt des Ketamins ist, im Gegensatz zu Etomidat, seine antiinflammatorische Wirkung und die daraus resultierende Verbesserung der Gesamtüberlebensrate bei septischen Intensivpatienten. Insbesondere bei Notfallintubationen unterstützt USCOM® exzellent die hämodynamischen Messungen durch die schnelle Verfügbarkeit, das nicht-invasive Vorgehen und der einfachen Handhabung. Die Ergebnisse werden in einer außerordentlich schnellen Zeit gewonnen, so dass es besonders in Situationen geeignet ist, bei denen eine schnelle Bestimmung des HZV, SVI oder Herzindex entscheidend für die Patientensicherheit ist. Das USCOM®-System stellt ein sicheres Verfahren für die Überwachung der Hämodynamik dar und erzielt einen großen Fortschritt auf Intensivstationen.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser Studie schließen, dass Ketamin durch seine verschiedenen Wirkungsweisen, besonders bei septischen und kreislaufinstabilen Patienten, deutlich positivere Auswirkungen auf die Hämodynamik und den Noradrenalinbedarf hat als Etomidat. Somit wird eine bessere Kreislaufstabilität erzielt, die den septischen Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann.

Dementsprechend stellt Ketamin einen adäquaten Ersatz für Etomidat dar.

6. Literaturverzeichnis

1. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2002; **3**(2): 77-82.
2. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive care medicine*. 2000; **26 Suppl 1**: S64-74.
3. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 1999; **340**(3): 207-14.
4. F. DT. Newtons Koffer - Geniale Ausenseiter, die die Wissenschaft blamierten; 1998.
5. Budelmann G. [Hugo Schottmuller, 1867-1936. The problem of sepsis]. *Der Internist*. 1969; **10**(3): 92-101.
6. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; **2**(7511): 319-23.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*. 2009; **136**(5 Suppl): e28.
8. Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Mor F, Wysenbeek AJ. Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis. *Archives of internal medicine*. 1991; **151**(9): 1801-6.
9. Crowe M, Ispahani P, Humphreys H, Kelley T, Winter R. Bacteraemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985-1996. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1998; **17**(6): 377-84.
10. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Annals of internal medicine*. 1990; **113**(7): 495-500.
11. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003; **348**(16): 1546-54.
12. Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *The Journal of infectious diseases*. 1997; **176**(6): 1538-51.
13. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995; **274**(8): 639-44.
14. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine*. 2002; **28**(2): 108-21.

15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive care medicine*. 2003; **29**(4): 530-8.
16. Bloos F, Reinhart K. [New treatment approaches in sepsis]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2002; **127**(3): 174-9.
17. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*. 2001; **357**(9260): 911-6.
18. Bloos F, Reinhart K. [Anti-inflammatory treatment in sepsis]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen*. 2002; **73**(11): 1087-92.
19. Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H. [Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitations of diagnosis based on clinical criteria]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1995; **120**(14): 498-502.
20. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002; **420**(6917): 885-91.
21. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England journal of medicine*. 2003; **348**(2): 138-50.
22. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *The New England journal of medicine*. 2001; **345**(8): 588-95.
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; **420**(6917): 868-74.
24. Robertson FM, Offner PJ, Ciceri DP, Becker WK, Pruitt BA, Jr. Detrimental hemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition in septic shock. *Arch Surg*. 1994; **129**(2): 149-55; discussion 55-6.
25. Pablo LS, Bailey JE. Etomidate and telazol. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 1999; **29**(3): 779-92.
26. Carroll GL, Hartsfield SM. General anesthetic techniques in ruminants. *The Veterinary clinics of North America Food animal practice*. 1996; **12**(3): 627-61.
27. Windholz M. The merck index online. *Science*. 1984; **226**(4680): 1250.
28. Falk J, Zed PJ. Etomidate for procedural sedation in the emergency department. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004; **38**(7-8): 1272-7.
29. Flemming A, Adams HA. [Analgesia, sedation and anaesthesia in emergency service]. *Anaesthesiologie und Reanimation*. 2004; **29**(2): 40-8.
30. Zed PJ, Mabasa VH, Slavik RS, Abu-Laban RB. Etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department: is adrenal suppression a concern? *Cjem*. 2006; **8**(5): 347-50.
31. De Paepe P, Belpaire FM, Van Hoey G, Boon PA, Buylaert WA. Influence of hypovolemia on the pharmacokinetics and the electroencephalographic effect of etomidate in the rat. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1999; **290**(3): 1048-53.
32. Oglesby AJ. Should etomidate be the induction agent of choice for rapid sequence intubation in the emergency department? *Emergency medicine journal : EMJ*. 2004; **21**(6): 655-9.
33. Jackson WL, Jr. Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock?: a critical appraisal. *Chest*. 2005; **127**(3): 1031-8.

34. Etomidat-Liquor. Fachinformation. B Braun Melsungen AG 1997.
35. Allolio B, Stuttmann R, Leonhard U, Fischer H, Winkelmann W. Adrenocortical suppression by a single induction dose of etomidate. *Klinische Wochenschrift*. 1984; **62**(21): 1014-7.
36. Robertson S. Advantages of etomidate use as an anesthetic agent. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 1992; **22**(2): 277-80.
37. Fachinformation. Janssen-Cilag Pharma, Wien. 2009.
38. Schulte HM, Benker G, Reinwein D, Sippell WG, Allolio B. Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990; **70**(5): 1426-30.
39. Fellows IW, Byrne AJ, Allison SP. Adrenocortical suppression with etomidate. *Lancet*. 1983; **2**(8340): 54-5.
40. Ilbeigi MS, Davidson ML, Yarmush JM. An unexpected arousal effect of etomidate in a patient on high-dose steroids. *Anesthesiology*. 1998; **89**(6): 1587-9.
41. Bergen JM, Smith DC. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *The Journal of emergency medicine*. 1997; **15**(2): 221-30.
42. Friederich P, Urban BW. [Etomidate inhibits neuronal potassium channels in humans]. *Der Anaesthesist*. 1997; **46**(5): 434-6.
43. Weiss-Bloom LJ, Reich DL. Haemodynamic responses to tracheal intubation following etomidate and fentanyl for anaesthetic induction. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1992; **39**(8): 780-5.
44. Choi YF, Wong TW, Lau CC. Midazolam is more likely to cause hypotension than etomidate in emergency department rapid sequence intubation. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2004; **21**(6): 700-2.
45. Holdcroft A, Morgan M, Whitwam JG, Lumley J. Effect of dose and premedication on induction complications with etomidate. *British journal of anaesthesia*. 1976; **48**(3): 199-205.
46. Klose R, Peter K. [Clinical studies on single-drug anesthesia using ketamine in patients with burns]. *Der Anaesthesist*. 1973; **22**(3): 121-6.
47. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesthesia and analgesia*. 1966; **45**(1): 29-40.
48. Adams HA. Einsatz von Ketamin bei Sepsis und systemischen Entzündungsreaktionen. Springer Verlag. 2006.
49. Taylor PA, Towey RM. Depression of laryngeal reflexes during ketamine anaesthesia. *British medical journal*. 1971; **2**(5763): 688-9.
50. Drummond GB. Comparison of sedation with midazolam and ketamine: effects on airway muscle activity. *British journal of anaesthesia*. 1996; **76**(5): 663-7.
51. Doenicke A, Kettler D, List W. *Anästhesiologie*; 1995.
52. Doenicke A, Kugler J, Mayer M, Angster R, Hoffmann P. [Ketamine racemate or S-(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings]. *Der Anaesthesist*. 1992; **41**(10): 610-8.

53. Hempelmann G, Kuhn DF. [Clinical significance of S-(+)-ketamine]. *Der Anaesthesist*. 1997; **46 Suppl 1**: S3-7.
54. Pfenninger E. [The cerebral effects of ketamine--a new view?]. *Der Anaesthesist*. 1994; **43 Suppl 2**: S1.
55. Lassner J, Brown AS, Foldes FF, Kreuscher H, Nilsson E, Ritsema van Eck CR, et al. Symposium on neuroleptanalgesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica Supplementum*. 1966; **25**: 251-79.
56. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology*. 1980; **52**(3): 231-9.
57. Koek W, Woods JH, Rice KC, Jacobson AE, Huguenin PN, Burke TR, Jr. Phencyclidine-induced catalepsy in pigeons: specificity and stereoselectivity. *European journal of pharmacology*. 1984; **106**(3): 635-8.
58. Ryder S, Way WL, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice. *European journal of pharmacology*. 1978; **49**(1): 15-23.
59. White PF, Schuttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *British journal of anaesthesia*. 1985; **57**(2): 197-203.
60. Chasapakis G, Kekis N, Sakkalis C, Kolios D. Use of ketamine and pancuronium for anesthesia for patients in hemorrhagic shock. *Anesthesia and analgesia*. 1973; **52**(2): 282-7.
61. Adams HA, Claussen E, Gebhardt B, Biscoping J, Hempelmann G. [The use of ketamine and midazolam for analgesia and sedation in ventilated patients subject to obligatory treatment with catecholamines]. *Der Anaesthesist*. 1991; **40**(4): 238-44.
62. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*. 2001; **92**(3): 373-80.
63. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Current opinion in anaesthesiology*. 2006; **19**(5): 551-5.
64. Lange M, Broking K, van Aken H, Hucklenbruch C, Bone HG, Westphal M. [Role of ketamine in sepsis and systemic inflammatory response syndrome]. *Der Anaesthesist*. 2006; **55**(8): 883-91.
65. Bremerich DH. [Anesthesia in bronchial asthma]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. 2000; **35**(9): 545-58.
66. Larsen R. *Anästhesie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2006: S. 71 - 5.
67. Larsen R. *Anästhesie, Kapitel 6 intravenöse Anästhesie*. Urban & Schwarzenberg. 1985: S.158 - 60.
68. Kress HG. [Mechanisms of action of ketamine]. *Der Anaesthesist*. 1997; **46 Suppl 1**: S8-19.
69. Block F, Habermeyer B. [Glutamate antagonists for treatment of neuropathic pain]. *Schmerz*. 2003; **17**(4): 261-7.
70. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *British journal of pharmacology*. 1983; **79**(2): 565-75.
71. Brockmeyer DM, Kendig JJ. Selective effects of ketamine on amino acid-mediated pathways in neonatal rat spinal cord. *British journal of anaesthesia*. 1995; **74**(1): 79-84.
72. Carla V, Moroni F. General anaesthetics inhibit the responses induced by glutamate receptor agonists in the mouse cortex. *Neuroscience letters*. 1992; **146**(1): 21-4.

73. Davies SN, Alford ST, Coan EJ, Lester RA, Collingridge GL. Ketamine blocks an NMDA receptor-mediated component of synaptic transmission in rat hippocampus in a voltage-dependent manner. *Neuroscience letters*. 1988; **92**(2): 213-7.
74. Oshima E, Richards CD. An in vitro investigation of the action of ketamine on excitatory synaptic transmission in the hippocampus of the guinea-pig. *European journal of pharmacology*. 1988; **148**(1): 25-33.
75. Yamamura T, Harada K, Okamura A, Kemmotsu O. Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? *Anesthesiology*. 1990; **72**(4): 704-10.
76. Vincent JP, Kartalovski B, Geneste P, Kamenka JM, Lazdunski M. Interaction of phencyclidine ("angel dust") with a specific receptor in rat brain membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1979; **76**(9): 4678-82.
77. Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends in neurosciences*. 1992; **15**(3): 96-103.
78. Lodge D, Johnson KM. Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends in pharmacological sciences*. 1990; **11**(2): 81-6.
79. Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1989; **36**(2): 186-97.
80. Adams HA, Werner C. [From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance?]. *Der Anaesthesist*. 1997; **46**(12): 1026-42.
81. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesthesia and analgesia*. 1998; **87**(5): 1186-93.
82. Crozier TA, Sumpf E. [The effect of total intravenous anesthesia with S-(+)-ketamine/propofol on hemodynamic, endocrine and metabolic stress reactions in comparison to alfentanil/propofol in laparotomy]. *Der Anaesthesist*. 1996; **45**(11): 1015-23.
83. Adams HA, Thiel A, Jung A, Fengler G, Hempelmann G. [Studies using S-(+)-ketamine on probands. Endocrine and circulatory reactions, recovery and dream experiences]. *Der Anaesthesist*. 1992; **41**(10): 588-96.
84. Adams HA. [Endocrine reactions following S-(+)-ketamine]. *Der Anaesthesist*. 1997; **46 Suppl 1**: S30-7.
85. Bovill JG. Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2006; **10**(1): 43-8.
86. Dachs RJ, Innes GM. Intravenous ketamine sedation of pediatric patients in the emergency department. *Annals of emergency medicine*. 1997; **29**(1): 146-50.
87. Detsch O, Kochs E. [Effects of ketamine on CNS-function]. *Der Anaesthesist*. 1997; **46 Suppl 1**: S20-9.
88. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous Anesthetics. *Anesthesia*/edited by Ronald DMiller. 1994: S. 247-88.
89. Walser A, Zenchoff G. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 81. s-Triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines by oxidative cyclization of hydrazones. *Journal of medicinal chemistry*. 1977; **20**(12): 1694-7.

90. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. Handbook of experimental pharmacology. 2008; (182): 335-60.
91. Garzone PD, Kroboth PD. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. Clinical pharmacokinetics. 1989; **16**(6): 337-64.
92. O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE. The Merck Index. Merck&Co Inc, Withehouse Station, NJ (USA). 2001: 2562 pp.
93. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. The Cochrane database of systematic reviews. 2008; (3): CD001905.
94. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. BMJ. 2005; **331**(7518): 673-7.
95. Steib A, Hausberger D, Robillart A, Roche A, Franckhauser D, Dupeyron JP. [Anaesthetic considerations for interventional radiology]. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation. 2006; **25**(6): 615-25.
96. Wolfe TR, Macfarlane TC. Intranasal midazolam therapy for pediatric status epilepticus. The American journal of emergency medicine. 2006; **24**(3): 343-6.
97. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. Acta neurologica Scandinavica. 2008; **118**(2): 69-86.
98. Beran RG. An alternative perspective on the management of status epilepticus. Epilepsy & behavior : E&B. 2008; **12**(3): 349-53.
99. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. Anesthesiology. 1985; **62**(3): 310-24.
100. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2000; **283**(11): 1451-9.
101. Brown TB, Lovato LM, Parker D. Procedural sedation in the acute care setting. American family physician. 2005; **71**(1): 85-90.
102. O'Connor M, Bucknall T, Manias E. Sedation management in Australian and New Zealand intensive care units: doctors' and nurses' practices and opinions. American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses. 2010; **19**(3): 285-95.
103. Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. Clinical pharmacology and therapeutics. 1981; **30**(5): 653-61.
104. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftsverlag. 1993: S. 115, 250, 6-7, 90-95.
105. Rosenbaum A, Kain ZN, Larsson P, Lonnqvist PA, Wolf AR. The place of premedication in pediatric practice. Paediatric anaesthesia. 2009; **19**(9): 817-28.
106. Sunzel M, Paalzow L, Berggren L, Eriksson I. Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. British journal of clinical pharmacology. 1988; **25**(5): 561-9.
107. Khanderia U, Pandit SK. Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. Clinical pharmacy. 1987; **6**(7): 533-47.

108. Authier N, Balayssac D, Sautereau M, Zangarelli A, Courty P, Somogyi AA, et al. Benzodiazepine dependence: focus on withdrawal syndrome. *Annales pharmaceutiques francaises*. 2009; **67**(6): 408-13.
109. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, Schiller WS, Mason MM, Ohta Y. The neuromuscular effects of ORG9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology*. 1991; **75**(2): 191-6.
110. Auer U. Clinical observations on the use of the muscle relaxant rocuronium bromide in the dog. *Vet J*. 2007; **173**(2): 422-7.
111. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda JM, Brady M, Fitzpatrick KT. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *British journal of anaesthesia*. 1993; **71**(2): 222-6.
112. Puhlinger FK, Khuenl-Brady KS, Koller J, Mitterschiffthaler G. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (ORG 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesthesia and analgesia*. 1992; **75**(1): 37-40.
113. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of Org 9246 (rocuronium) and suxamethonium. *British journal of anaesthesia*. 1992; **69**(3): 269-73.
114. Hunter JM. Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *British journal of anaesthesia*. 1996; **76**(4): 481-3.
115. Mirakhur RK. Newer neuromuscular blocking drugs. An overview of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*. 1992; **44**(2): 182-99.
116. Van Erck E, Lekeux P. Doses of Common Drugs. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York.
117. Lagler M, Elene C, Arnet I, Erdogan S. *Arzneimittelkompendium der Schweiz*. 2008.
118. Larsen R. Anästhesie. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2006; **Auflage 8**: Kapitel 5, S.132.
119. Burgis E. Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pharmakologie. Urban&Fischer Verlag, München, Jena (D), 2Edition.
120. Hall LW, Clarke KW, Trim Cm. Relaxation of the skeletal muscles. *Veterinary Anaesthesia*, London (UK).
121. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesthesia and analgesia*. 2007; **104**(3): 575-81.
122. Chand R, Mehta Y, Trehan N. Cardiac output estimation with a new Doppler device after off-pump coronary artery bypass surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2006; **20**(3): 315-9.
123. Critchley LA, Peng ZY, Fok BS, Lee A, Phillips RA. Testing the reliability of a new ultrasonic cardiac output monitor, the USCOM, by using aortic flowprobes in anesthetized dogs. *Anesthesia and analgesia*. 2005; **100**(3): 748-53, table of contents.
124. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2002; **15**(2): 167-84.
125. Allsager CM. Measuring cardiac output. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. Online 2003.

126. Nidorf SM, Picard MH, Triulzi MO, Thomas JD, Newell J, King ME, et al. New perspectives in the assessment of cardiac chamber dimensions during development and adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992; **19**(5): 983-8.
127. Tomaske M, Knirsch W, Kretschmar O, Woitzek K, Balmer C, Schmitz A, et al. Cardiac output measurement in children: comparison of Aesculon cardiac output monitor and thermodilution. *British journal of anaesthesia*. 2008; **100**(4): 517-20.
128. Bedienungsanleitung. USCOM the measure of life. FaUSCOM L, editor. 2008.
129. Stemmler HJ, Weigert O, Grüner N, Tschöp K, Lange V, Parhofer KG. Nichtinvasives hämodynamisches Monitoring bei Intensivpatienten. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2007.
130. Junger A, Engel J, Benson M, Hartmann B, Rohrig R, Hempelmann G. [Risk predictors, scoring systems and prognostic models in anesthesia and intensive care. Part II. Intensive Care]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. 2002; **37**(10): 591-9.
131. Lewandowski K, Lewandowski M. [Scoring systems in the intensive care unit]. *Der Anaesthesist*. 2003; **52**(10): 965-87; quiz 88-9.
132. de Jong FH, Mallios C, Jansen C, Scheck PA, Lamberts SW. Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 beta-hydroxylation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1984; **59**(6): 1143-7.
133. Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, Dousset B, Nace L, Levy B, et al. Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive care medicine*. 2005; **31**(3): 388-92.
134. Cherfan AJ, Arabi YM, Al-Dorzi HM, Kenny LP. Advantages and disadvantages of etomidate use for intubation of patients with sepsis. *Pharmacotherapy*. 2012; **32**(5): 475-82.
135. Annane D. ICU physicians should abandon the use of etomidate! *Intensive care medicine*. 2005; **31**(3): 325-6.
136. Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet*. 1983; **1**(8336): 1270.
137. de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld AB. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Critical care medicine*. 2007; **35**(8): 1896-903.
138. Martin CM, Yaghi A, Sibbald WJ, McCormack D, Paterson NA. Differential impairment of vascular reactivity of small pulmonary and systemic arteries in hyperdynamic sepsis. *The American review of respiratory disease*. 1993; **148**(1): 164-72.
139. Taylor BS, Geller DA. Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock*. 2000; **13**(6): 413-24.
140. Lacza Z, Puskar M, Figueroa JP, Zhang J, Rajapakse N, Busija DW. Mitochondrial nitric oxide synthase is constitutively active and is functionally upregulated in hypoxia. *Free radical biology & medicine*. 2001; **31**(12): 1609-15.
141. Chernow B, Roth BL. Pharmacologic manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches. *Circulatory shock*. 1986; **18**(2): 141-55.

142. Galley HF, Webster NR. Brain nitric oxide synthase activity is decreased by intravenous anesthetics. *Anesthesia and analgesia*. 1996; **83**(3): 591-4.
143. Shimaoka M, Iida T, Ohara A, Taenaka N, Mashimo T, Honda T, et al. Ketamine inhibits nitric oxide production in mouse-activated macrophage-like cells. *British journal of anaesthesia*. 1996; **77**(2): 238-42.
144. Chen RM, Chen TL, Lin YL, Chen TG, Tai YT. Ketamine reduces nitric oxide biosynthesis in human umbilical vein endothelial cells by down-regulating endothelial nitric oxide synthase expression and intracellular calcium levels. *Critical care medicine*. 2005; **33**(5): 1044-9.
145. Landry DW, Oliver JA. The ATP-sensitive K⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *The Journal of clinical investigation*. 1992; **89**(6): 2071-4.
146. Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, Buchinger H, Wanner GA, Bauer M. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology*. 1998; **89**(5): 1218-27.
147. Jameson P, Desborough JP, Bryant AE, Hall GM. The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell responses to surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1997; **41**(2): 304-8.
148. Watt I, Ledingham IM. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia*. 1984; **39**(10): 973-81.
149. Kawasaki C, Kawasaki T, Ogata M, Nandate K, Shigematsu A. Ketamine isomers suppress superantigen-induced proinflammatory cytokine production in human whole blood. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2001; **48**(8): 819-23.
150. Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, Greemberg L, Pekar A, Appelbaum A, et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia*. 1998; **87**(2): 266-71.
151. Shaked G, Czeiger D, Dukhno O, Levy I, Artru AA, Shapira Y, et al. Ketamine improves survival and suppresses IL-6 and TNF α production in a model of Gram-negative bacterial sepsis in rats. *Resuscitation*. 2004; **62**(2): 237-42.
152. Ward JL, Harting MT, Cox CS, Jr., Mercer DW. Effects of ketamine on endotoxin and traumatic brain injury induced cytokine production in the rat. *The Journal of trauma*. 2011; **70**(6): 1471-9.
153. Alcott CJ, Sponseller BA, Wong DM, Davis JL, Soliman AM, Wang C, et al. Clinical and immunomodulating effects of ketamine in horses with experimental endotoxemia. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2011; **25**(4): 934-43.
154. Walls RM, Robert C, Luten M, Michael F. *Manual of Emergency Airway Management*. Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2000.
155. Gooding JM, Weng JT, Smith RA, Berninger GT, Kirby RR. Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anesthesia and analgesia*. 1979; **58**(1): 40-1.
156. Moss E, Powell D, Gibson RM, McDowall DG. Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *British journal of anaesthesia*. 1979; **51**(4): 347-52.
157. Woodard LL. Hemodynamic effects of etomidate for rapid sequence intubation in emergency department trauma patients (abstract). *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 1995.

158. Dewhirst E, Frazier WJ, Leder M, Fraser DD, Tobias JD. Cardiac arrest following ketamine administration for rapid sequence intubation. *Journal of intensive care medicine*. 2013; **28**(6): 375-9.
159. Adams HA, Beigl B, Schmitz CS, Baltes-Gotz B. [Total intravenous anesthesia (TIVA) in geriatric surgery. S-(+)-ketamine versus alfentanil]. *Der Anaesthesist*. 1995; **44 Suppl 3**: S540-8.
160. Tarnow J, Hess W, Schmidt D, Eberlein HJ. [Induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease: flunitrazepam, diazepam, ketamine, fentanyl. A haemodynamic study (author's transl)]. *Der Anaesthesist*. 1979; **28**(1): 9-19.
161. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic Effects of Ci-581, a New Dissociative Anesthetic, in Man. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1965; **6**: 279-91.
162. Spotoft H, Korshin JD, Sorensen MB, Skovsted P. The cardiovascular effects of ketamine used for induction of anaesthesia in patients with valvular heart disease. *Canadian Anaesthetists' Society journal*. 1979; **26**(6): 463-7.
163. Tarnow J, Hess W. [Flunitrazepam-pretreatment for prevention of adverse cardiovascular effects following ketamine]. *Der Anaesthesist*. 1979; **28**(10): 468-73.
164. Patschke D, Bruckner JB, Gethmann JW, Tarnow J, Weymar A. [The effect of ketamine on haemodynamics and myocardial oxygen consumption in anaesthetized dogs (author's transl)]. *Praktische Anästhesie, Wiederbelebung und Intensivtherapie*. 1975; **10**(6): 325-34.
165. Jackson AP, Dhadphale PR, Callaghan ML, Alseri S. Haemodynamic studies during induction of anaesthesia for open-heart surgery using diazepam and ketamine. *British journal of anaesthesia*. 1978; **50**(4): 375-8.
166. Doenicke A, Angster R, Mayer M, Adams HA, Grillenberger G, Nebauer AE. [The action of S-(+)-ketamine on serum catecholamine and cortisol. A comparison with ketamine racemate]. *Der Anaesthesist*. 1992; **41**(10): 597-603.
167. Raza SM, Masters RW, Zsigmond EK. Haemodynamic stability with midazolam-ketamine-sufentanil analgesia in cardiac surgical patients. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 1989; **36**(6): 617-23.
168. Larsen RW. *Anästhesie und Intensivmedizin für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Springer Verlag Heidelberg Berlin. 2011: S.13.
169. Fanton JW, Zarr SR, Ewert DL, Woods RW, Koenig SC. Cardiovascular responses to propofol and etomidate in long-term instrumented rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Comparative medicine*. 2000; **50**(3): 303-8.
170. Xu JS, Chen HX, Chen H, Liu GW, Tan LL. [Effect of etomidate on hemodynamics in elderly and shock patients during general anesthesia induction]. *Di 1 jun yi da xue xue bao = Academic journal of the first medical college of PLA*. 2005; **25**(8): 1060-1.
171. Erhardt W, Henke J, Haberstroh J. *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen*. Schattauer, Stuttgart, New York. 2004.
172. Zsigmond EK, Matsuki A, Kothary SP, Jallad M. Arterial hypoxemia caused by intravenous ketamine. *Anesthesia and analgesia*. 1976; **55**(3): 311-4.

173. Sigtermans M, Dahan A, Mooren R, Bauer M, Kest B, Sarton E, et al. S(+)-ketamine effect on experimental pain and cardiac output: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2009; **111**(4): 892-903.
174. Larsen R. *Anästhesie und Intensivmedizin für Herz, Thorax und Gefäßchirurgie*. Springer Verlag. 2009: Auflage 7, Kapitel 1.
175. Smith DC, Bergen JM, Smithline H, Kirschner R. A trial of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *The Journal of emergency medicine*. 2000; **18**(1): 13-6.
176. Lundy PM, Lockwood PA, Thompson G, Frew R. Differential effects of ketamine isomers on neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanisms. *Anesthesiology*. 1986; **64**(3): 359-63.
177. Appel E, Dudziak R, Palm D, Wnuk A. Sympathoneuronal and sympathoadrenal activation during ketamine anesthesia. *European journal of clinical pharmacology*. 1979; **16**(2): 91-5.
178. Montel H, Starke K, Gorlitz BD, Schumann HJ. [Animal experiments on the effect of ketamine on peripheral sympathetic nerves]. *Der Anaesthesist*. 1973; **22**(3): 111-6.
179. Muhlmann-Weill M, Mangeney F, Gauthier-Lafaye JP. [Ketamine-diazepam association in anesthesia]. *Anesthesie, analgesie, reanimation*. 1972; **29**(3): 355-63.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

ACCP SCCM	American College of Chest Physicians und Society of Critical Care Medicine
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
BGA	Blutgasanalyse
bpm	Schläge pro Minute bzw. beats per minute
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Cardiac Index bzw. Herzindex
E.coli	Escherichia coli
ED	Effektivdosis
ET%	Prozentuale Auswurfszeit
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GCS	Glasgow Coma Scale
GI	Gastrointestinal
HF bzw. HR	Herzfrequenz
HZV bzw. CO	Herzzeitvolumen
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IBP	Invasive Blutdruckmessung
ICU	Intensivstation
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MHz	Megahertz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NA	Noradrenalin
ng	Nanogramm
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickoxid
paCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PICCO	Pulse Contour Cardiac Output
Pmn	Mittlerer Druckgradient
RSI	Rapid sequence Induction
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichung

SIRS	Systemische inflammatorische Response-Syndrom
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumenvariabilität
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
USCOM	Ultrasonic cardiac output monitoring
Vpk	Geschwindigkeitsspitze
VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Integral
ZVD	zentralvenöse Druck
µg	Mikrogramm

7.2. Parameter für die Berechnung der SAPS II

Parameter	Punkte
Aufnahmestatus(Notfallaufnahme oder elektiv)	0-8
Chronische Leiden (z.B. AIDS)	9-17
Körpertemperatur[°C]	0-3
Glasgow Coma Scale	0-26
Systolischer Blutdruck [mmHg]	0-13
Herzfrequenz [1/min]	0-11
Alter des Patienten	0-18
bei maschineller Beatmung: PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	6-11
Harnstoff im Serum [mg/dl]	0-10
Urinvolumen pro Tag	0-11
Leukozyten [1000/ml]	0-12
Natrium im Serum [mmol/l]	0-5
Kalium im Serum [mmol/l]	0-3
Bilirubin im Serum [μmol/l]	0-9
Bikarbonat im Serum [mmol/l]	0-6

7.3. Formulare

Kreislaufdepression im Rahmen der Intubation bei septischen Patienten: Vergleich Etomidat/Fentanyl vs Ketamin/Midazolam mittels USCOM

Patientenidentifikation

Pat.-Initialen (Vor-, / Nachname): ____ Pat.Nr.: Geburtsdatum: ____

Aufnahmedatum ____

Grunderkrankung / Diagnose: _____

Gewicht: ____ kg Größe: ____ cm KOF: ____ m²

Aufnahmegrund

SAPS II Score: ____

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Respiratorische Insuffizienz | <input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz |
| <input type="checkbox"/> Sepsis | <input type="checkbox"/> Kardiogener Schock / MI / HI / LE |
| <input type="checkbox"/> Blutung | <input type="checkbox"/> Kreislaufinsuffizienz |
| <input type="checkbox"/> andere _____ | |

Katecholamine

RR sys/dia ____ / ____ mmHg

- | | | | | | |
|--|-----------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Arterenol | Dosis ____ mg/h | <input type="checkbox"/> 1:10 | <input type="checkbox"/> 1:5 | <input type="checkbox"/> 1:2 | <input type="checkbox"/> pur |
| <input type="checkbox"/> Suprenen | Dosis ____ mg/h | <input type="checkbox"/> 1:10 | <input type="checkbox"/> 1:5 | <input type="checkbox"/> 1:2 | <input type="checkbox"/> pur |
| <input type="checkbox"/> Dopamin/Dobutamin | Dosis ____ mg/h | <input type="checkbox"/> 1:10 | <input type="checkbox"/> 1:5 | <input type="checkbox"/> 1:2 | <input type="checkbox"/> pur |
| <input type="checkbox"/> Vasopressin | Dosis ____ IE/h | | | | |

Kreislaufmonitoring

PiCCO ☐ Swan/Ganz ☐ NIBP ☐ IBP ☐

Atmung

SA ☐ O₂ Bedarf ____ l / min. Maske / NS O₂ Sätt. ____ %

CPAP ☐

Sonstige

Monitoring

Patientennummer: ____ Geburtsdatum: ____

	T 1 vor INT	T 2 vor INT	T 3 nach INT	T 4 nach INT
Datum				
Zeit				

Katecholamine				
Suprarenin (1:10; Bolus)				
Arterenol				
Dobutamin				
Vasopressin				
Andere				

Narkoseeinleitung				
Dormicum (mg)				
Esmeron (mg)				
Etomidat (mg)				
Ketamin (mg)				
Fentanyl (mg)				

Klinik				
ZVD				
SAPS II				
Sättigung O2%				
Cricoiddruck				

Monitoring				
HF (bpm)				
RR (sys./dia.)				
Besonderheiten				

USCOM Aortale Messung				
HF (bpm)				
RR (sys./dia.)				
CO (l/min)				
CI (l/min/m ²)				
SV (ml)				

Bemerkungen: _____

7.4. Studienprotokoll

Klinisches Studienprotokoll

Kreislaufdepression im Rahmen der Intubation bei septischen Patienten: Vergleich Etomidat/Fentanyl vs Ketamin/Midazolam mittels USCOM

Studienleiter: Priv. - Doz. Dr. med. H. J. Stemmler

Studienkoordination: Frau cand. med. Nina Strecker
Dr. med. C. Christ

Version : 01/09

Datum : 31.08.09

Studienzusammenfassung

Titel:	Kreislaufdepression im Rahmen der Intubation bei septischen Patienten: Vergleich Etomidat/Fentanyl vs. Ketamin/Midazolam mittels USCOM
Studienleiter/LKP:	Priv. - Doz. Dr. med. H. J. Stemmler
Studienkoordination	Frau cand. med. N. Strecker
Studienzentren:	monozentrisch
Rekrutierungszeitraum:	Von 09/09 bis 01/11
Beobachtungszeitraum	Das reguläre Studienende ist mit dem letzten Screeningzeitpunkt des zuletzt rekrutierten Patienten erreicht.
Grundprinzip	Die Kreislaufdepression ist eine bekannte Nebenwirkung der Intubationseinleitung v.a. bei septischen Patienten. Neuere Daten zeigen gerade für dieses Kollektiv einen Vorteil zu Gunsten des Ketamins. Dies soll mittels dem ultraschall-basierten USCOM Verfahrens evaluiert werden.
Statistik	Rein deskriptive Statistik
Studienziele:	Primär: Evaluation der Kreislafsituation mittels USCOM Sekundär: Quantifizierung einer Kreislaufinsuffizienz und weiterer hämodynamischer Parameter
Methodik:	Offene, prospektive, nicht-randomisierte monozentrische Pilotstudie
Abbruchkriterium	Sollte sich nach 10 rekrutierten Patienten zeigen, dass die gewählte

	Methodik nicht in der Lage ist hämodynamische Auswirkungen der Intubation zu detektieren, so wird die Rekrutierung gestoppt und ggf. modifiziert.
Patientenzahl:	20 Patienten/-innen pro Gruppe (Ketamin – Etomidat); n = 40
Einschluss-kriterien:	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten die wegen einer Sepsis intubationspflichtig werden
Ausschluss-kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • -
Technisch-apparative und invasive Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • USCOM Untersuchung (ultraschall-basiert). Diese Untersuchung ist Teil der klinischen Routine auf der F 2 b/c.
Substanzen:	Keine
Studienplan:	<ul style="list-style-type: none"> • USCOM zu folgenden Zeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeitpunkt T0 (vor Einleitung) ○ Zeitpunkt T1 (nach Intubation)

8. Danksagung

Ein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Privatdozent Prof. Dr. med. H. J. Stemmler, für das mir entgegengebrachte Vertrauen, der schnellen und effizienten Beantwortung meiner Fragen und der jederzeit vorbildlichen, hilfsbereiten und engagierten Betreuung während der gesamten Zeit.

Dir lieber Axel, möchte ich für die ganze Unterstützung in den letzten Jahren und den starken Nerven, nicht nur, während der Staatsexamenszeit danken.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Familie- insbesondere meinen Eltern- die mich in jeder Lage liebevoll unterstütz haben, immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich immer wieder aufgebaut und ermutigt haben.

Eidesstattliche Versicherung

Strecker, Nina

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Kreislaufdepression im Rahmen der Intubation bei septischen Patienten:
Vergleich Etomidat/Fentanyl vs. Ketamin/Midazolam mittels USCOM®**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 19.08.2013

Strecker, Nina